

**Univerzita Karlova**

**Farmaceutická fakulta v Hradci Králové**

**Katedra farmaceutické technologie**



**Jílové minerály jako stabilizátory léčiv**

Clay minerals as drug stabilizers

**Diplomová práce**

Hradec Králové 2017

Petra Markytánová

Prohlašuji, že tato práce je mým původním autorským dílem. Veškerá literatura a další zdroje, z nichž jsem při zpracování čerpala, jsou uvedeny v seznamu použité literatury a v práci řádně citovány. Práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Hradec Králové 2017

Podpis:

Ráda bych touto cestou poděkovala paní prof. PharmDr. Miloslavě Rabiškové, CSc.  
za odborné vedení, za ochotu a pomoc při vypracování této diplomové práce.  
Za podporu a zázemí děkuji i své rodině a přátelům.

# Abstrakt

Univerzita Karlova v Praze, Farmaceutická fakulta v Hradci Králové

Katedra: Farmaceutické technologie

Školitel: prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.

Posluchač: Petra Markytánová

Název diplomové práce: Jílové minerály jako stabilizátory léčiv

Tato diplomová práce se zabývá jílovými minerály jako stabilizátory léčiv. Cílem je představení fylosilikátů, kaolinitu, mastku, smektitů a vláknitých jíků, které patří k nejvýznamnějším minerálům. Zmíněné jílové minerály se široce používají jako léčivé látky nebo pomocné látky v pevných, kapalných a polotuhých lékových formách. Stručně je zmíněna struktura, klasifikace a užitečné vlastnosti, které přímo souvisejí s jejich koloidní velikostí a strukturou. Jílové minerály mají vynikající vlastnosti, jako je vysoká adsorpční kapacita, schopnost bobtnat, nízká nebo nulová toxicita, dobrá biokompatibilita a příslib pro řízené uvolňování, a tím vedou k neustálému zájmu jejich rozvoje pro biologické účely. Důležitou kapitolou jsou současné trendy ve farmaceutickém využití. Kromě klasického využití ve farmacii lze jíly použít v lékových formách s řízeným uvolňováním léčiv. Velmi zajímavou možností je využití polymerních kompozitů s jílovými minerály, které se dají použít k přípravě nanočástic, filmů, hydrogelů nebo matric. Nejrozsáhlejší část práce je zaměřena na jílové minerály ve funkci nosičů léčiv v transportních lékových systémech. Polymerní kompozity s navázaným léčivem se zdají perspektivním materiálem využitelným v tkáňovém inženýrství a medicíně.

## Abstract

Charles University in Prague, Faculty of Pharmacy in Hradec Králové

Department of: Farmaceutické technologie

Consultant: prof. PharmDr. Miloslava Rabišková, CSc.

Student: Petra Markytánová

Title of Thesis: Clay minerals as drug stabilizers

This thesis presents clay minerals as drug stabilizers. The aim of thesis was introduction of phyllosilicates, kaolinite, talc, smectites and fibrous clays which belong to the most important minerals. These clays are widely used as active substances or excipients in the formulation of dosage forms such as solid, liquid or semisolid. The structure, classification and useful properties directly related to their colloidal size and structure are shortly discussed. Clay minerals possess excellent properties such as high adsorption capacity, swellability, low or null toxicity, good biocompatibility and promise for controlled release, thus give rise to the interest and interest to their development for biological purposes. The important chapters are current challenges in pharmaceutical applications. Besides classic pharmaceutical uses, clay minerals may be effectively used in formulations for controlled drug delivery systems. A very interesting possibility is to use clay minerals polymer composites, that can be used to prepare the nanoparticles, films, hydrogels or matrices. The largest part of the thesis is focused on the clay minerals as carriers of drugs in drug delivery system. Polymer composites with bound drug seem to be promising material usable in tissue engineering and medicine.

## **Zadání**

Cílem této rešeršní diplomové práce je z dostupné aktuální literatury zpracovat přehled o jílových minerálech a jejich současném použití ve farmacii zejména s ohledem na funkci stabilizátorů léčiv. Jednotlivé části práce by měly být věnovány struktuře, vlastnostem, klasifikaci a využití jílu v lékových formách. Pozornost by se měla zaměřit především na jejich uplatnění ve funkci nosičů léčiv.

# Obsah

1	Úvod .....	9
2	Současné trendy ve využití jílových minerálů .....	11
3	Charakteristika jílových minerálů .....	13
3.1	Struktura jílových minerálů .....	13
3.2	Spojení sítí .....	14
3.3	Klasifikace .....	15
3.3.1	Kaolinit .....	17
3.3.2	Halloysit .....	18
3.3.3	Mastek .....	20
3.3.4	Attapulgit .....	21
3.3.5	Bentonit .....	22
3.3.6	Montmorillonit .....	22
3.3.7	Imogolit .....	23
3.3.8	Saponit .....	23
3.3.9	Hektorit .....	24
4	Využití jílových minerálů v lékových formách .....	25
4.1	Pomocné látky .....	25
4.1.1	Vlastnosti disperzí jílových minerálů .....	27
4.1.2	Suspenzní aditiva .....	29
4.1.3	Emulzní aditiva .....	31
4.1.4	Aditiva pevných lékových forem .....	32
5	Minerální jíly jako účinné složky .....	34
5.1	Perorální léčiva .....	34
5.1.1	Gastrointestinální adsorbenty .....	34
5.1.2	Osmotická projímadla .....	35
5.1.3	Antidiarhoika .....	35
5.2	Ochranné složky léčivých přípravků pro dermální aplikaci .....	36
5.3	Lázeňská terapie .....	37
6	Jílové minerály ve funkci nosičů léčiv .....	38

6.1	Přípravky založené na interakci .....	39
6.1.1	Přírodní jílové minerály .....	40
6.1.2	Syntetické jílové minerály .....	53
6.2	Přípravky založené na vzniku komplexů .....	60
6.3	Hydratační systémy s prodlouženým uvolňováním.....	66
6.4	Částicové systémy .....	66
6.5	Jílové nanokompozity .....	69
6.5.1	Kompozitní filmy na bázi jílu – polymer.....	72
6.5.2	Kompozitní hydrogely.....	74
7	Závěr .....	76
8	Seznam zkratk a symbolů .....	77
9	Literatura .....	78



# 1 Úvod

Tématem mé diplomové práce jsou jílové minerály jako stabilizátory léčiv. Jílové minerály patří mezi významnou skupinu hydratovaných hlinitokřemičitanů a velmi rozšířené sloučeniny na zemském povrchu, takže tvoří hlavní složku půd a sedimentárních hornin. Pro jejich snadnou dostupnost a speciální vlastnosti je lidstvo používalo k terapeutickým cílům od pravěku. Užitečné a specifické vlastnosti přímo souvisejí s jejich koloidní velikostí a strukturou. V lidovém léčitelství se používaly k hojení ran, ke zmírnění bolestí kloubů a svalů nebo proti průjmům.<sup>1,2</sup> Ve farmaceutické technologii jsou používány buď jako ideální pomocné látky (inertní báze, lubrikanty, emulgátory), nebo látky s odpovídající biologickou aktivitou (laxativa, antidiarhoika) vzhledem k jejich chemické inertnosti a nízké nebo nulové toxicitě pro pacienta. K těmto cílům se však používá pouze omezený počet jílových minerálů. Pro farmaceutické a kosmetické účely jsou používány zejména kaolinit, mastek, některé smektity (montmorillonit a saponit) a vláknité minerály (sepiolit a paligorskit). Jíly se nacházejí v pevných (tablety, tobolky, granuláty a prášky), kapalných (suspenze, emulze) a polotuhých (masti, pasty) lékových formách. Používají se pro lokální tak i perorální podání. Je nutné, aby splňovaly řadu chemických (stabilita, čistota), fyzikálních (obsah vody, rozměry částic) a toxikologických požadavků (netoxičnost, bezpečnost a mikrobiologická čistota).<sup>2,3,4</sup>

Je dobře známo, že většina minerálů používaných ve farmacii může interagovat s dalšími složkami přípravku a v případě interakce jílu – léčiva, může být ovlivněna biologická dostupnost léčiva. Kaolinit může snížit absorpci jiných léčiv (např. amoxicilinu, ampicilinu, atropinu, cimetidinu, klindamycinu, digoxinu, fenytoinu nebo tetracyklinu) z gastrointestinálního traktu.<sup>4</sup> Proto se mezi užíváním kaolinitu a jiných léčiv doporučuje zachovat odstup minimálně dvou až tří hodin.<sup>5</sup> Nicméně tyto interakce mohou být prospěšné z biofarmaceutického hlediska (zlepšení rozpustnosti nebo modifikovaný profil uvolňování léčiva).<sup>3</sup> Kromě využití ve farmacii mají zmíněné minerály přímé využití v nejrůznějších průmyslových odvětvích. Oblasti, ve kterých nacházejí praktické uplatnění, zahrnují zemědělství, geologii, stavebnictví, strojírenství, automobilový průmysl, výrobu keramiky a porcelánu.<sup>6</sup>

Práce pojednává formou rešerše o některých jílových minerálech, jejich vlastnostech, struktuře, interakcích, využití ve farmaceutickém průmyslu a uplatnění v lékových formách s řízeným uvolňováním léčiv.

## 2 Současné trendy ve využití jílových minerálů

Konvenční lékové formy uvolňují léčivou látku rychle a pomocné látky v nich použité mají na rychlost uvolňování malý nebo žádný vliv. Kromě klasického využití ve farmacii lze jílové minerály také použít při vývoji nových lékových systémů pro optimalizaci farmakoterapie. Konečný terapeutický účinek závisí na několika faktorech. Některé souvisí s léčivem samotným (účinnost, dispozice, místo účinku), jiné se týkají pacienta (genetická konstituce, funkce orgánů) a další lze ovlivnit vhodnou lékovou formou. Z hlediska lékové formy je důležité, aby byla zabezpečena terapeutická koncentrace léčivé látky v místě účinku (nebo alespoň v krvi) a byla udržována po požadovanou dobu léčby. Tyto požadavky mohou zabezpečit lékové formy s řízeným uvolňováním nebo s cílenou distribucí léčiva. Lze toho dosáhnout vhodnou kombinací farmaceutických pomocných látek a technologických postupů při výrobě. Nové farmaceutické pomocné látky a technologie mohou prodloužit terapeutickou hladinu léčiva a tím i jeho účinek po dobu několika hodin, dní, měsíců nebo i let. Umožňují udržet požadovanou koncentraci léčiva bez kolísání, a tak se zabrání případnému předávkování nebo poddávkování. Farmaceutická technologie může prostřednictvím svých nástrojů ovlivnit rozpouštění léčivé látky (snížení nebo zvýšení disoluce), prodloužit, zpozdit nebo jinak modifikovat její uvolňování, a tak redukovat nebo eliminovat vedlejší nežádoucí účinky léčiv. Optimalizace terapeutického účinku vede k vyšší efektivitě léčby a zlepšení compliance pacientů.<sup>3,7</sup> Jílové minerály se využívají pro konvenční lékové formy, ale v posledních letech nabývají na významu i jejich nové funkce. Některé z minerálů byly studovány jako základní složky léčivých přípravků s řízeným uvolňováním léčiva. Jejich nové využití spočívá převážně na specifické interakci minerálu s určitou léčivou látkou nebo na určité struktuře minerálu. Minerály nebo podvojně vrstevnaté hydroxidy mají kladně nabitě vrstvy a záporně nabitě prostory mezi nimi. Tato jejich struktura umožňuje včlenění mnoha biologicky významných molekul včetně léčiv nebo genů.<sup>7,8</sup>

Uvolňování léčiv z těchto minerálů není často jednoduché a zahrnuje více mechanismů. Z toho důvodu je třeba kinetiku uvolňování dobře prostudovat a charakterizovat. Dalším možným využitím jílových minerálů je příprava kompozitních systémů s polymery. Ty se dají použít k přípravě nanočástic, filmů, hydrogelů nebo

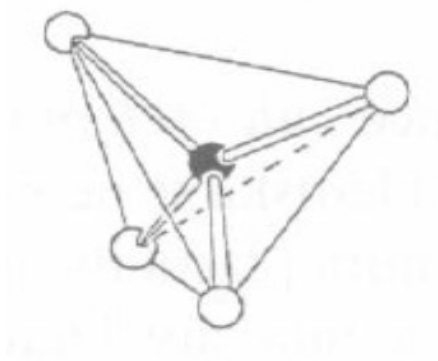
matric. Často zlepšují vlastnosti polymerů a jak biodegradovatelných, tak i nedegradovatelných, např. jejich mechanické vlastnosti, bobtnavou kapacitu, schopnosti formování filmu, reologické vlastnosti, bioadhezi nebo včlenění buněk. Přítomnost částic jílového minerálu v polymerní matrici má často za následek zpomalenou difuzi léčiva a jeho výhodnější disoluci. Kompozitní systémy s navázaným léčivem se zdají perspektivním materiálem využitelným v tkáňovém inženýrství, jak naznačují nedávno zveřejněné studie.<sup>7</sup>

### 3 Charakteristika jílových minerálů

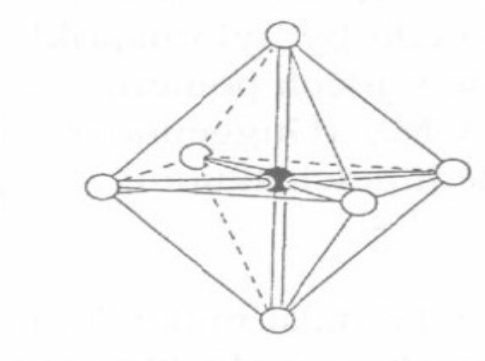
Jílové minerály jsou v přírodě takřka všudypřítomné a vznikají v průběhu půdotvorného procesu zvětráváním primárních minerálů. Mají obrovský praktický význam v nejrozmanitějších technologiích. Z technologického hlediska jsou za jílové minerály považovány takové, jejichž částice jsou menší než 2  $\mu\text{m}$ .<sup>6</sup> Malé rozměry jednotlivých částic a jejich vrstevnatá struktura dávají jílovým minerálům celou řadu unikátních vlastností, k nimž patří: schopnost vázat vodu, schopnost sorpce a iontové výměny, reakce s organickými látkami. Další významnou předností jílu je jejich nízká cena, ekologická nezávadnost a nulová toxicita. K identifikaci a charakterizaci jílových minerálů se používá rentgenová prášková difrakce, transmisní a řádkovací elektronový mikroskop a infračervená spektroskopie.<sup>6</sup> Mezi nejvýznamnější produkty, které využívají jílové minerály, patří polymerní nanokompozitní materiály.<sup>7</sup>

#### 3.1 Struktura jílových minerálů

Jílové minerály jsou tvořeny především fylosilikáty, tj. silikáty s vrstevnatou strukturou, ale kromě nich mohou být v jílech obsaženy i jiné minerály, které mohou, ale také nemusí ovlivňovat jejich plasticitu či tvrdnutí po vysušení a vypálení. Mezi tyto minerály mohou patřit například minerály skupiny alofánu, živce, zeolity, karbonáty, oxidy a hydroxidy železa a hliníku.<sup>9</sup> Základními stavebními jednotkami fylosilikátů jsou vrstvy tvořené propojením tetraedrických a oktaedrických sítí. Vrstvy mohou být mezi sebou spojeny například systémem vodíkových vazeb, nebo skupinami kationtů s koordinační sférou, či jednotlivými kationty. Tetraedrická síť je tvořena  $\text{SiO}_4$  tetraedry (Obr. 1), které jsou navzájem spojeny do sítě prostřednictvím tří kyslíků v rozích vytvářejících rovinu bazálních atomů, čímž se vytváří charakteristické hexagonální uspořádání. Čtvrtý atom kyslíku (vrcholový) je orientovaný kolmo na rovinu bazálních kyslíků a vytváří spojení s oktaedrickou sítí (Obr. 2).<sup>6,9</sup>



**Obr. 1:** Tetraedr<sup>9</sup>



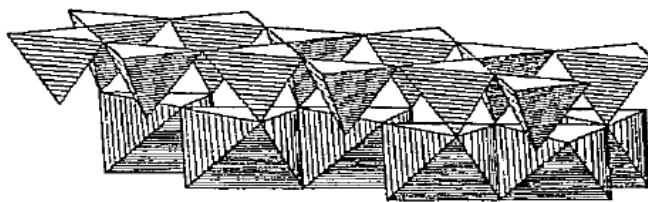
**Obr. 2:** Oktaedr<sup>9</sup>

Oktaedry se spojují do rovinné sítě nejen pomocí svých vrcholů, ale sdílí spolu také polovinu svých hran. Podle obsazení strukturních pozic v oktaedrické síti se rozlišují trioktaedrické a dioktaedrické sítě. Trioktaedrické sítě jsou obsazené dvojmocnými kationty (nejčastěji  $\text{Mg}^{2+}$ ) tak, že všechny oktaedrické pozice jsou obsazené. Trioktaedrická síť je celkově elektricky neutrální. Dioktaedrické sítě jsou obsazené trojmocnými kationty (nejčastěji  $\text{Al}^{+3}$ ) tak, že dvě ze tří oktaedrických pozic jsou obsazené a třetí je prázdná. Křemík v tetraedrech může být substituován hliníkem, hliník v oktaedrech hořčíkem a dvojmocným železem. Tato substituce jinými prvky s nižším mocenstvím vede k přebytku záporného náboje na vrstvě. Prostor mezi vrstvami se nazývá mezivrství, které je mezi 1:1 vrstvami bez výplně mezivrstevním materiálem, mezi 2:1 vrstvami jsou v mezivrství molekuly vody a různé hydratované či nehydratované kationty.<sup>6,9</sup>

### 3.2 Spojení sítí

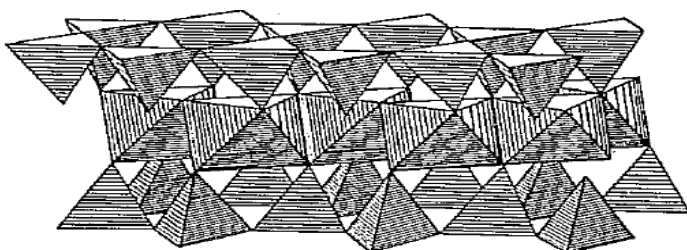
Oktaedrické a tetraedrické sítě se spojují do vrstev. Na základě způsobu vzájemného spojení mezi sítěmi rozlišujeme dva typy vrstev:

- a) 1:1 vrstvy jsou tvořeny jednou oktaedrickou a jednou tetraedrickou sítí. Tetraedrická a oktaedrická síť mají jednu společnou rovinu kyslíkových atomů. Příkladem je kaolinit. Vyobrazení vrstvy 1:1 je na obrázku 3.<sup>9</sup>



**Obr. 3:** Vrstva 1:1<sup>9</sup>

- b) 2:1 vrstvy jsou spojením jedné oktaedrické a dvou tetraedrických sítí (Obr. 4).  
Příkladem jsou např. smektity, mastek a vláknité jíly sepiolit a palygorskit.<sup>9</sup>



**Obr. 4:** Vrstva 2:1<sup>9</sup>

## Klasifikace fylosilikátů

Podle chemického složení, typu vrstev, velikosti náboje na vrstvě a obsahu v mezivrstvích jsou jílové minerály klasifikovány podle mezinárodní komise Association Internationale pour l'Etude des Argiles (Mezinárodní společnost pro výzkum jílu).<sup>9</sup> Základní klasifikace fylosilikátů je následující:

1. **Skupina serpentinu – kaolinitu** – minerály obsahují vrstvy typu 1:1, které jsou propojeny pomocí vodíkových vazeb. Náboj vrstev je nízký a většinou mají malou nebo žádnou substituci v jednotlivých sítích. Minerály v této skupině můžeme rozdělit na dioktaedrické a trioktaedrické. Mezi minerály s dioktaedrickou sítí patří kaolinit nebo halloysit. Mezi trioktaedrické serpentiny patří lizardit, antigorit a chryzotil.<sup>9,10</sup>

2. **Skupina mastku – pyrofylitu** – minerály jsou tvořeny vrstvami 2:1, které mají nulový náboj vrstev. Mezivrstevní prostor je prázdný, vrstvy jsou vázány van der Waalsovými mezimolekulovými silami. Mezi minerály s trioktaedrickým typem sítí patří mastek, dioktaedrickou síť obsahuje pyrofylit.<sup>6</sup>
3. **Skupina smektitů** – minerály obsahují trioktaedrické nebo dioktaedrické vrstvy 2:1, které jsou mezi sebou vázány přes vyměnitelné kationty. Jejich hydratační obaly jsou tvořené molekulární vodou. Tyto minerály jsou schopné přijímat do mezivrstevních prostor různé kationty (např.  $\text{Na}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  a  $\text{K}^+$ ). Záporný náboj vrstev je kompenzován díky přítomnosti vyměnitelných kationtů v mezivrství. Mezi nejvíce používané jílové minerály této skupiny patří montmorillonit.<sup>6, 10</sup>
4. **Skupina sepiolitu a palygorskitu** – oba minerály patří mezi 2:1 fylosilikáty, od ostatních minerálů se liší v porušení periodického opakování sítí.<sup>6</sup>
5. **Skupina slíd** – minerály obsahují vrstvy typu 2:1, jejich struktura je charakteristická záporným vrstevním nábojem, který je kompenzovaný jedním jednomocným kationtem fixovaným v mezivrství.<sup>6</sup>
6. **Skupina křehkých slíd** – minerály obsahují vrstvy typu 2:1, záporný náboj je obvykle  $x = 2$  a je kompenzovaný jedním dvojmocným kationtem v mezivrství.<sup>6,10</sup>
7. **Skupina vermikulitu** – minerály obsahují vrstvy typu 2:1 a stejně jako smektity jsou schopné do mezivrství přijímat vodu a organické látky. Jediným minerálem skupiny je vermikulit, který může mít trioktaedrickou nebo dioktaedrickou formu.<sup>6</sup>
8. **Skupina chloritů** – jsou 2:1 fylosilikáty s oktaedrickou sítí v mezivrství.<sup>6</sup>



### 3.3.1 Kaolinit

Kaolinit  $\text{Al}_2\text{Si}_2\text{O}_5(\text{OH})_4$  je druh jílového minerálu, který je ve velké míře obsažen v hornině zvané kaolin.<sup>6</sup> Kaolin je jílová surovina, která se používá v perorálních a topických lékových formách. Pro svůj porézní povrch nachází využití také jako adsorbent nebo antidiarhoická látka.<sup>11</sup> K léčbě průjmu se podává asi 2–6 g kaolinu každé 4 hodiny.<sup>12</sup> Vyskytuje se jako bílý nebo šedobílý mastný prášek bez šterkovitých částic s charakteristickou zemitou chutí a jílu podobným zápachem, po navlhčení vodou tmavne a stává se plastický. Vzhledem k tomu, že kaolin je přirozeně se vyskytující materiál, je obvykle kontaminovaný mikroorganismy jako *Bacillus anthracis*, *Clostridium tetani* a *Clostridium welchii*. Nicméně může být sterilizován v horkovzdušných sterilizátorech na teplotu vyšší než 160 °C po dobu nejméně 1 hodiny. Měl by být skladován v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě. Adsorbční vlastnosti kaolinu mohou mít vliv na vstřebávání současně podávaných léčiv (např. amoxicilinu, ampicilinu, digoxinu, fenytoinu a tetracyklinu).<sup>12</sup>

Nečistoty jako oxid železitý, uhličitán vápenatý a uhličitán hořečnatý se z kaolinu odstraní elektromagnetem a zpracováním s kyselinou chlorovodíkovou (HCl) nebo sírovou. V závislosti na zacházení a používání může vznikat vzdušný prach. Chronická inhalace prachu kaolinu může způsobit onemocnění plic tzv. silikózu.<sup>12</sup> Kaolin se používá jako plnivo v gumárenství a papírenství.<sup>6</sup>

Minerál kaolinit patří k nejvýznamnějším fylosilikátům jak z hlediska rozšíření v přírodě, tak i z hlediska jeho průmyslového využití. Vrstvy typu 1:1 jsou složeny z tetraedrické a dioktaedrické sítě. Nejčastěji tvoří jemně zrnité agregáty pseudohehexagonálního tvaru. V sedimentech a půdách jsou kaolinity submikroskopických rozměrů a napodobují barvu hornin, ve kterých se vyskytují. Termicky je málo stabilní a už při teplotách 450 až 550 °C dochází k rozkladu jeho struktury. Vazba mezi jednotlivými vrstvami je relativně slabá, a tak kaolinit může sloužit jako hostitelská struktura pro interkalaci rozmanitých organických látek. Kaolinit vznikl zvětráváním sopečných hornin v teplém a vlhkém klimatu. V porovnání se smektity a palygorskitem se vyznačuje menší hodnotou měrného povrchu a také nízkou adsorpční kapacitou. Nejvýznamnější kaolínová ložiska ve světě se nacházejí ve státě Georgia v

USA, v Brazílii a v Číně.<sup>4,6</sup> Kaolinit je významnou surovinou k výrobě porcelánu a keramiky.<sup>6</sup>

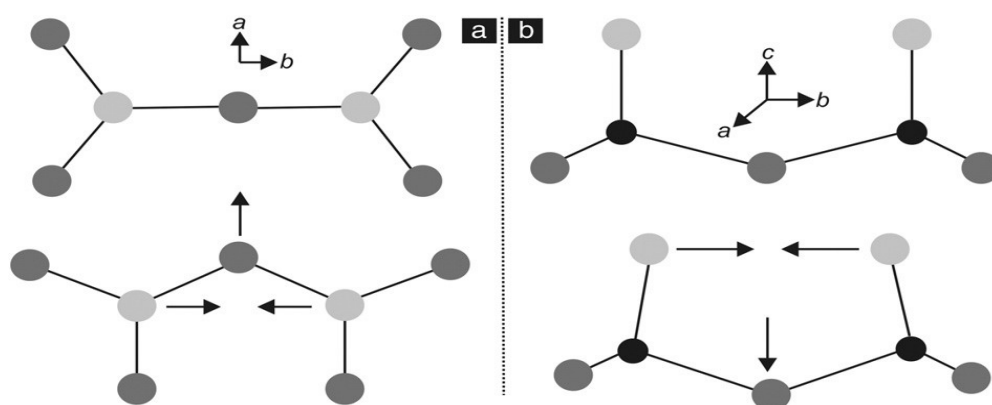
### 3.3.2 Halloysit

Halloysit byl poprvé popsán v roce 1826 Berthierem a byl pojmenován podle Omalia d' Halloya, který našel minerál v oblasti Angleure v Belgii.<sup>13</sup> Z chemického hlediska se jedná o hydratovaný vrstvený hlinitokřemičitan ze skupiny fylosilikátů. Halloysit tvoří součást téměř všech zvětralých hornin, v nichž se nachází v různých tvarových modifikacích a hydratovaných stavech. Našel uplatnění v mnoha průmyslových odvětvích a pro své výhodné vlastnosti jako je biokompatibilita, adsorpce léčiv, vysoká mechanická odolnost a snadná dostupnost také ve farmacii a medicíně. Ačkoli se halloysitové tubuly nacházejí v hojné míře prakticky po celém světě, proces těžby a jejich izolování je technicky poměrně náročný.<sup>14</sup> Vyskytuje se ve dvou základních formách, hydratované 10 Å a dehydratované 7 Å.<sup>15</sup> Halloysity jsou klasifikovány podle hydratačního stupně, morfologie a stupně uspořádání krystalových částic. Samotný název „halloysit“ je vyhrazen pro zcela hydratovaný minerál. Někteří autoři ale používají termín „endellit“ pro „hydratovaný halloysit“ a dehydratovanou fázi zase nazývají „metahalloysit“. Halloysity mohou být charakterizovány řadou technik včetně rentgenové difrakce, tepelné analýzy a infračervené nebo Ramanovy spektroskopie. Morfologická variabilita halloysitu je dána chemickým složením, stupněm uspořádání krystalové struktury a mírou dehydratace.<sup>16</sup>

Bylo provedeno mnoho pokusů o syntézu minerálů skupiny kaolinitu, a to krystalizací z alumosilikátových gelů nebo zředěných roztoků anebo též alterací geologických materiálů. Většina z nich byla ale neúspěšná. Hlavní problém syntézy halloysitu pravděpodobně spočívá ve volbě vhodné teploty. Vznik halloysitu je pravděpodobněji za nižších teplot (méně než 150 °C). Rozlišujeme halloysit destičkovitý, kulovitý a tubulární. Nejvhodnější technikou ke studiu morfologie částic je transmisní elektronová mikroskopie. Kulovité nebo pseudo-kulovité částice mají průměr v rozmezí od 0,05 do 0,5 μm a běžně se vyskytují ve zvětralém sopečném popelu a v pemze. Tubulární struktura je dominantní morfologií halloysitu v přírodě.<sup>17</sup> Tubuly mohou být dlouhé, tenké nebo krátké.<sup>16,17</sup> Nanotubuly mají větší rozměry než

tubuly imogolitu s vnitřním průměrem 5 až 50 nm, vnějším průměrem 10–300 nm a délkou 0,1 až 20  $\mu\text{m}$ .<sup>11</sup>

Tubuly se skládají z několika vrstev, které jsou srolované a v hydratovaném stavu pevně vázané. V tubulárním halloysitu je osa protažení často shodná s krystalografickou osou  $b$  a pouze vzácně s osou  $a$  anebo s jiným krystalografickým směrem v  $a$ - $b$  rovině. Díky odlišným velikostem oktaedrické a tetraedrické sítě dochází ve vrstvě halloysitu k napětí, které vzniká buď v rovině bazálních kyslíků, nebo v rovině apikálních kyslíků. Napětí pocházející z odlišností obou sítí je přeneseno ze středu vrstvy přes vazby Si-O do roviny Si a bazálních kyslíků, ale jeho intenzita je zmenšená úhlem mezi Si-O vazbami a vazbami Si a bazálních kyslíků. Tyto odlišnosti mohou být opraveny tetraedrickou rotací nebo rolováním vrstvy (Obr. 5).<sup>17</sup>



**Obr. 5:** a) mechanismus rotace b) mechanismus rolování<sup>17</sup>

Tetraedrická rotace zmenšuje rovinu bazálních kyslíků a rovinu Si na stejnou vzdálenost jako má rovina apikálních kyslíků. Výhodnějším způsobem je rolování, který způsobuje minimální zmenšení roviny Si a bazálních kyslíků a větší zmenšení roviny apikálních kyslíků.<sup>17</sup>

Jako většina jílových minerálů halloysit vykazuje v širokém rozmezí pH permanentní negativní náboj, má velký vnější a vnitřní povrch a schopnost tvořit organojílové nanokompozity. Jejich formování se uskutečňuje zejména prostřednictvím kationtové výměny, elektrostatických interakcí, vodíkových můstků nebo jejich kombinací.

Halloysit lze plnit molekulami léčivých látek, ať už jejich uzavřením uvnitř centrální dutiny, jejich povrchovou adsorpcí, anebo vmezeřením do prostorů mezi jednotlivými vrstvami stěn tubulu, a zpomalovat rychlost jejich uvolňování do okolí.<sup>14</sup> Interkalace anorganických i organických sloučenin do struktury halloysitů má velký význam pro průmyslové využití. Halloysit představuje perspektivní materiál pro kostní implantáty a pro řízené uvolňování biomakromolekul a často nachází využití jako nosič v katalyzátorech, plnivo do polymerů a kompozitů pro řízené uvolňování antikorozních činidel, herbicidů a fungicidů.<sup>13,17</sup>

Po celém světě byla nalezena velká naleziště halloysitu např. v Austrálii, Spojených státech, Číně, Novém Zélandu, v Mexiku a Brazílii. Hlavní geologický výskyt je ve zvětralých nebo hydrotermálně přeměněných horninách, saprolitech, a půdách.<sup>16,17</sup>

Halloysit představuje látku s dobrou biokompatibilitou, pro mnoho buněk a tkání je bezpečný až do koncentrace 0,2 mg/ml. Buněčná toxicita sledována na různých buněčných kulturách prokázala jeho nízkou cytotoxicitu.<sup>18</sup>

### 3.3.3 Mastek

Mastek  $\text{Mg}_3(\text{Si}_4\text{O}_{10})(\text{OH})_2$  je čištěný hydratovaný křemičitan hořečnatý, který může obsahovat i hlinité a železité ionty. Patří mezi 2:1 fylosilikáty, ve kterých má oktaedrická síť trioktaedrické uspořádání. Řadí se mezi nejměkčí minerál na světě, je to bílý až šedobílý, homogenní, lehký, velmi jemný prášek, mastný na dotek, hydrofobní a neabrazivní, bez chuti a zápachu. Mastek je prakticky nerozpustný ve zředěných roztocích kyselin a alkalických hydroxidů. Používal se jako důležitá pomocná látka do tablet ve funkci plniva, v současné době se používá v pevných lékových formách jako kluzná látka v koncentraci 1–10 % při výrobě tablet či granulátů, jako konstitutivní látka v zásypech a tekutých pudrech, případně jako pevná složka past.<sup>4,19</sup> Kluzné látky zlepšují tokové vlastnosti tabletoviny a ulehčují tak plnění matrice, snižují tření mezi částicemi navzájem nebo mezi částicemi a stěnou matrice a zabráňují přilepení tablety na stěny matrice a plochy lisovacích trnů.<sup>19</sup>

Do tablet se mastek přidává také jako mazadlo, antiadhezivní látka a pro obalování pelet s prodlouženým uvolňováním. Přípravky obsahující mastek se nesmí aplikovat do ran a vředů. Jako přírodní materiál bývá velmi často kontaminován aerobními bakteriemi, je inkompatibilní s kvartérními amoniovými sloučeninami, při vaginálním

nebo nasálním podání způsobuje granulomy v tělesných tkáních. Může být sterilizován suchým teplem na 160 °C po dobu nejméně 1 hodiny, dále ethylenoxidem nebo gama zářením. Měl by být skladován v dobře uzavřených nádobách na chladném a suchém místě.<sup>12</sup>

Naleziště mastku se nachází po celém světě. Rozsáhlá ložiska jsou v Austrálii, Číně, Itálii, Indii a Francii. Čistota mastku se liší v závislosti na místě výskytu, než se vystaví flotaci, je rozmělněn za účelem odstranění různých nečistot, jako je azbest, uhlík, dolomit, hořečnaté a uhličitánové minerály. Ve formě jemného prášku se dále zpracuje se zředěnou kyselinou chlorovodíkovou, promyje vodou a vysuší.<sup>12</sup> Jemně mletý mastek má schopnost absorbovat oleje a pot produkovaný lidskou kůží, pohlcuje vlhkost a zápach, snadno přilne ke kůži a při kontaktu s lidskou pokožkou vykazuje stahující účinek. Bývá obsažen hlavně v deodorantech, pudrech, dětských zásypech, a také v dekorativní kosmetice, jako jsou kompaktní oční stíny, pudry, tvářenky.<sup>20</sup> Pokud obsahuje vlákna azbestu, je považován za karcinogen a je toxický pro dýchací cesty. Vdechování mastku způsobuje podráždění a u kojenců může vyvolat vážné respirační onemocnění. U žen užívajících mastek existuje zvýšené riziko rakoviny vaječníků, ale důkazy jsou nepřekážné. Dlouhodobé toxické účinky mastku kontaminované velkým množstvím hexachlorofenu také způsobily vážnou ireverzibilní neurotoxicitu u kojenců.<sup>12</sup>

### **3.3.4 Attapulgit**

Attapulgit, synonymním názvem palygorskit, je hydratovaný, práškový křemičitan hlinito-hořečnatý patřící mezi vláknité jílové minerály. Vyskytuje se ve formě vláknitých agregátů, v nichž jsou vlákna vzájemně propletena. Tento minerál je mírně hygroskopický, bez chuti i zápachu, bíle zbarvený a netvoří hrudky. Měl by být skladován ve vzduchotěsných nádobách na chladném a suchém místě. V pevných léčkových formách se využívá jako adsorbent, má schopnost absorbovat značné množství vody za tvorby gelu a v koncentraci 2–5 % tvoří emulze olej ve vodě. Může snižovat biologickou dostupnost některých léčiv např. loperamidu a riboflavinu. Aktivovaný attapulgit, který se zahřívá ke zvýšení své adsorpční kapacity, se terapeuticky používá k léčbě průjmů. Tepelně aktivovaný attapulgit se po per os podání nevstřebává a používá se denně až 9 g v rozdělených dávkách.<sup>4,12</sup>

### 3.3.5 Bentonit

Bentonit je koloidní hydratovaný křemičitan hlinitý obsahující velký podíl jílového minerálu montmorillonitu. Obsahuje i příměsi hořečnatých, vápenatých nebo železitých iontů. Vyznačuje se řadou specifických vlastností, díky kterým se využívá v řadě průmyslových odvětví. Mezi tyto vlastnosti patří vysoká sorpční schopnost, která je charakterizována vysokou hodnotou kationtové výměny, schopnost zvětšovat svůj objem při kontaktu s vodou, plastičnost a vaznost. Nositelem těchto specifických vlastností je zejména montmorillonit.<sup>4,12</sup> Silně bobtnající Na-bentonity se využívají pro těsnění skládek, tunelů, přehrad a zavlažovacích příkopů, ale i při ochraně podzemních vod. Živočišná výroba využívá bentonitů jako pojiva při výrobě granulovaných krmiv. Pro chovatelství se používá k výrobě hygienických podestýlek určených k sorpci zvířecích exkrementů. Váže vlhkost z exkrementů a zápach. V potravinářském průmyslu se využívají pro čištění, odbarvování rostlinných a živočišných olejů a tuků. Při výrobě nápojů jsou aplikovány při čerání vín, při stabilizaci piva a při čištění cukerných šťáv. Ve farmacii působí jako plastifikátor mastí, krémů, prášků a dalších léčiv.<sup>12,21</sup> Kromě v perorálních lékových formách našel využití především ve formách topických. Jeho částice koloidních rozměrů jsou účinným stabilizátorem suspenzí a emulzí. V současné době se používá jako diagnostická zobrazovací látka při magnetické rezonanci.<sup>12</sup>

### 3.3.6 Montmorillonit

Montmorillonit (MMT) je nejznámější minerál ze skupiny smektitů, který se běžně nachází v bentonitu.<sup>21</sup> Tvoří jemnozrnné částice složené z velmi malých destiček, jejichž povrch nese negativní náboj. Vnitřní vrstvy obsahují hliník, hořčík a železo, které mohou být vyměněny za jiné prvky nebo za organické molekuly, což umožňuje vznik organických i anorganických derivátů. Montmorillonit obsahuje vrstvy typu 2:1, jenž jsou spojením dvou tetraedrických sítí a jedné oktaedrické sítě. Vyznačuje se velkým specifickým povrchem, dobrými adsorpčními a adhezivními schopnostmi. Pro uvedené schopnosti je tento minerál zajímavý pro včlenění molekul řady léčivých látek např. ibuprofenu, donepezilu, timololu, sertralinu, 5-fluoruracilu nebo timolol

maleátu.<sup>7</sup> Montmorillonit vápenatý má schopnost odstraňovat z roztoku zásaditá barviva a využívá se k odbarvování minerálních a živočišných olejů.<sup>21</sup>

### 3.3.7 Imogolit

Imogolit  $\text{Al}_2\text{SiO}_3(\text{OH})_4$  byl poprvé objeven v roce 1962 v jílovém podílu sopečného popela nazývaného „imogo“. Tento hydratovaný hlinitokřemičitan se přirozeně vyskytuje v sopečných půdách a může být také syntetizován z tetraethoxysilanu a chloridu hlinitého.<sup>22</sup> Imogolit má tvar dutých vrstvených nanotubulů s vnitřním průměrem 1 nm, vnějším průměrem 2,5 nm a variabilní délkou pohybující se v mikrometrech.<sup>11</sup> Stěny tubulu jsou složeny z jediného souvislého gibsitového plátu se silanovými skupinami SiOH orientovanými do vnitřní části tubulů udělující vnitřnímu povrchu záporný náboj. Vnější povrch imogolitu tvoří amfoterní AlOH skupiny, proto se povrchový náboj mění v závislosti na pH okolního roztoku. Při nízkém pH má imogolit kladný náboj, naopak při vysokém pH záporný náboj. Tubuly jsou částečně uspořádané do svazků, které tvoří velmi pórovitý materiál s objemem pórů až 60 %, proto se používají jako účinné vysoušedlo. Přírodní imogolit může být rozptýlen působením ultrazvuku při pH 3,5–4,5, zatímco při vyšších hodnotách pH tubuly imogolitu koagulují.<sup>22,23</sup> Používá se jako pomocná látka ve funkci stabilizátorů látek zvyšujících viskozitu a látek gelotvorných, při skladování zemního plynu a nanoplňivo v polymerních kompozitech.<sup>24</sup>

Fosfátová skupina na vnější straně dvoušrovice deoxyribonukleové kyseliny (DNA) vykazuje silnou interakci s AlOH skupinou na povrchu imogolitu. Vlákná DNA jsou během manipulace a skladování náchylná k degradaci a denaturaci. Smícháním DNA s imogolitem lze připravit hybridní gely a interkalovaná DNA může být účinně chráněna před nepříznivým působením okolního prostředí.<sup>25</sup>

### 3.3.8 Saponit

Tento minerál patří do skupiny trioktaedrických smektitů. Je to hydratovaný křemičitan bohatý na hořčík. Saponity můžou být nízkonábojové a vysokonábojové podle stupně substituce v tetraedrické síti.<sup>6</sup> Vyskytuje se v měkkých amorfních dutinách některých hornin. Používá se jako adsorbent, suspenzní činidlo nebo ke stabilizaci emulzí olej ve vodě. Je také užitečný při formulaci gastrointestinálních

rentgenových kontrastních látek a pro léčivé formy s řízeným uvolňováním léčiv do gastrointestinálního traktu. Saponit má nízkou schopnost výměny kationtů, po smíchání s vodou vykazuje tixotropní vlastnosti. Vyskytuje se ve formě bílého nebo téměř bílého prášku, je složený z jemnozrnných krystalů koloidní velikosti, má matný lesk a ve vodě bobtná. Není toxický, ale může obsahovat malé množství krystalického oxidu křemičitého ve formě křemene. Chronická expozice krystalickému křemenu může mít nepříznivé účinky na dýchací systém. Kontakt s práškem saponitu může podráždit dýchací cesty a oči nebo způsobit vysušení pokožky.<sup>12</sup>

### **3.3.9 Hektorit**

Hektorit je další přirozeně se vyskytující fylosilikát ze skupiny smektitů, který je obsažen v bentonitu. Je zajímavý tím, že část oktaedrů je obsazena lithiem.<sup>6</sup> V léčivých formách se používá jako adsorbent, stabilizátor emulzí a suspenzí, k úpravě tixotropních vlastností disperzí a v kombinaci s vhodným kationtem vykazuje vlastnosti vhodné pro použití jako kontrastní látky. Hektorit tvoří bílý až krémový, voskový, matný prášek složený z agregátů ve tvaru krystalů koloidní velikosti. Při kontaktu hektoritu s kyselinou fluorovodíkovou vzniká teplo. Hektorit se zpracovává za účelem odstranění hrubých částic nečistot. Není považován za toxický, nicméně může obsahovat malé množství krystalického oxidu křemičitého ve formě křemene. Prach může zapříčinit podráždění dýchacích cest a očí a kontakt s tímto minerálem může také způsobit vysušení pokožky.<sup>12</sup>



## 4 Využití jílových minerálů v lékových formách

Jíly patří mezi široce používané minerály, které se nacházejí v pevných (tablety, tobolky, prášky), kapalných (emulze, suspenze) a polotuhých lékových formách (masti, pasty, gely, krémy). Palygorskit, smektity, kaolinit a mastek se používají v kosmetických a léčivých přípravcích, protože mají výhodné fyzikální a fyzikálně-chemické vlastnosti, jako jsou vysoká adsorpční kapacita, specifický povrch, schopnost bobtnat, reaktivita vůči kyselinám, rozpustnost ve vodě, hygroskopičnost, tixotropie, plasticita, neprůhlednost a barevnost.<sup>26</sup> Zmíněné minerály jsou obsaženy v polotuhých lékových formách ke stabilizaci suspenzí a emulzí, ochraně před vlivy prostředí, adhezi na kůži, adsorpci tuků a řízenému uvolňování tepla. Kromě využití v konvenčních lékových formách, hrají významnou roli jako základní složky léčivých přípravků s cíleným nebo řízeným uvolňováním léčiva.<sup>7,27</sup> Smektity, jedna z nejvýznamnějších skupin fylosilikátů, mají dlouhou historii použití jako pomocné látky ve farmaceutických formulacích. V tekutých lékových formách se používají především jako stabilizátory suspenzí a emulzí, v mastích a čípcích pro řízené uvolňování léčiv. V pevných lékových formách se tradičně využívají jako pojiva a rozvolňovadla pro vlhkou granulaci a v mikronizované formě pro přímé lisování tablet a také jako složky systémů s řízeným uvolňováním léčiv. Zájem o jejich použití stoupá, protože tyto zcela přírodní excipienty poskytují jedinečnou kombinaci fyzikálně-chemických vlastností pro interakci léčivo – minerál zahrnující výměnu kationtů a aniontů, vysokou povrchovou plochu a možnosti interkalace.<sup>28</sup>

### 4.1 Pomocné látky

Pomocné látky jsou více či méně inertní suroviny, které určují konzistenci, tvar a objem léčivých přípravků. Používají se za účelem zlepšení organoleptických vlastností např. chuti (chuťová korigencia) a barvy (pigmenty), fyzikálně-chemických vlastností např. viskozity léčivých přípravků (emulgační činidla, zahušťovadla), aby umožnily zpracování léčivých látek do lékových forem (mazadla, rozpouštědla, pojiva, izotonizační přísady) a optimalizovaly uvolňování léčiv v organismu (rozvolňovadla, nosiče léčiv).<sup>26</sup>

Ačkoliv většina pomocných látek je považována za inertní, průzkum prováděný posledních 25 let dokázal, že při použití jílových minerálů, může vzniknout interakce mezi léčivem a minerálem. Tato interakce má rozhodující vliv na biologickou dostupnost léčiva, tedy na množství a rychlost s jakou se léčivá látka objeví v krvi po perorálním nebo topickém podání.<sup>4</sup> K interakcím může dojít buď záměrně (prodloužení uvolňování nebo zlepšení stability léčiva) nebo bez záměru v průběhu zpracování a skladování léčivých přípravků obsahujících minerální pomocné látky a tento případ je třeba eliminovat. Používané minerály mohou tedy mít vliv na dva vysoce důležité aspekty v biologické dostupnosti léčiva: na liberaci a stabilitu.<sup>1,26</sup>

### **Vliv na stabilitu**

Účinek minerálních pomocných látek na stabilitu léčiva může urychlit degradaci léčiva s následně vyplývající nižší terapeutickou aktivitou a zvýšením zdravotního rizika. Protizánětlivá léčiva hydrokortizon a dexamethason jsou degradovány při adsorbování na palygorskit a sepiolit. Tato degradace je mnohem rychlejší za přítomnosti palygorskitu, protože železo obsažené ve zmíněném minerálu vyvolává rozkladnou reakci. Rozklad léčiva může nastat za přítomnosti jílového minerálu i přesto, že nejsou podány v jednom přípravku. Povrch montmorillonitu nese negativní náboj, a proto v kyselém prostředí žaludku může vázat protony. Kardiotonikum digoxin se podařilo interkalovat do montmorillonitu fyzikální adsorpcí při pH 2 a 6. Zrychlený rozklad digoxinu se připisoval schopnosti jílu navázat na svůj povrch jak léčivo, tak protony.<sup>1,29</sup>

### **Vliv na liberaci**

Interakce mezi léčivem a pomocnými látkami může zpomalit uvolňování léčiva, tedy jeho absorpci. Vliv minerálních pomocných látek na liberaci léčiv může způsobit nežádoucí účinky na zdraví pacientů, pokud je vyžadována okamžitá terapeutická hladina léčiva v krvi jako v případě antihistaminik. Na druhou stranu pomalá, řízená desorpce léčiva může být prospěšná pro jeho terapeutický účinek, jako v případě amfetaminů a antibiotik. Studie koncentrace prováděné u perorálně podávaného sulfátu amfetaminu v moči naznačují, že jeho vylučování je výrazně menší, je-li interkalován do montmorillonitu, který udržuje jeho hladinu v krvi po dalších 14

hodin, k čemuž nedochází, když je podáván samostatně. Příznivého účinku ze zpomalení uvolňování léčiva, které je spojeno s jílovým minerálem, lze dosáhnout také zvýšením iontové síly. Kaolinit používaný ke kožní ochraně jako adsorbent, může navázat povrchově adsorbovaná antibiotika, analgetika či antihistaminika, které se uvolňují při kontaktu s navlhčenou kůží. Sepiolit a smektity mají schopnost vytvářet komplexy s organickými sloučeninami, které absorbují ultrafialové záření a umožňují jejich použití v opalovacích krémech s ochranným faktorem.<sup>1</sup>

#### **4.1.1 Vlastnosti disperzí jílových minerálů**

Téměř všechny jílové minerály mají vrstevnatou strukturu tvořenou tetraedricky a oktaedricky uspořádanými molekulami. Tetraedry a oktaedry se spojují do sítí, které představují základní stavební jednotky fylosilikátů. Jednotlivé oktaedrické a tetraedrické sítě se navzájem spojují do vrstev. Existují dva základní typy vrstev – 1:1 a 2:1, kde čísla představují počet sítí vytvářejících jednu vrstvu. Vrstvy 1:1 jsou spojené jednou oktaedrickou a jednou tetraedrickou sítí. U typu 2:1 je jedna oktaedrická síť sendvičově uzavřená mezi dvěma tetraedrickými.<sup>6</sup> Hlavní rozdíl v chování 1:1 a 2:1 jílových minerálů je v jejich vlastnostech, když jsou dispergovány v polárních rozpouštědlech. Jílové minerály 1:1 nebobtnají, na rozdíl od smektitů a vermikulitů, které vytvářejí vysoce strukturované systémy (gely) se zajímavými reologickými vlastnostmi.<sup>27</sup>

Podstatné rozdíly vznikají mezi 2:1 disperzemi jílových minerálů v závislosti na struktuře částic (tvar a velikost) a chemických vlastnostech.<sup>27</sup> Viseras a další (1999) studovali účinky historie smykového napětí na reologii laminárních a vláknitých jílových disperzí a došli k závěru, že stupeň disperze a strukturální změny vyplývající z rozdílů ve tvaru částic, mají významný vliv na reologické vlastnosti systémů. Disperze palygorskitu byly obtížně získatelné a tvořily gely s nízkou až střední viskozitou. Disperze bentonitu se vyznačovaly střední viskozitou, která se výrazně zvyšovala podrobením smykovému namáhání, zatímco viskozita vláknitých minerálů zůstala přibližně stejná nebo se dokonce snížila. Co se týká jejich aplikací, je nutné zmínit, že vláknité jíly (palygorskit) nevyžadují bobtnání pro získání gelu, zatímco laminární jíly (bentonit) bobtnají.<sup>27,30</sup>

Gely jsou disperzní systémy, ve kterých pevné částice disperzního podílu tvoří trojrozměrnou síť, která prostupuje celým disperzním prostředím. Spojité je nejen disperzní prostředí, ale i disperzní podíl.<sup>31</sup> Podle povahy koloidní fáze se dělí gely na anorganické a organické. V prvním případě to jsou nejčastěji anorganické částice jako v případě jílových minerálů typu 2:1 tvořících nadmolekulární struktury: „domeček z karet“ nebo „trojrozměrné lešení“ v celém gelu. Podobně také charakter disperzního prostředí určuje, zda se jedná o hydrogely (na bázi vody) nebo organogely (s nevodným rozpouštědlem). Vysušením lyogelů, tj. odstraněním disperzního prostředí vznikají xerogely.<sup>27,32</sup>

Tvorba gelu závisí na vybudování sítě, ve které jsou koloidní částice jílu spojeny asymetrickým způsobem. Je vyžadována vzájemná přitažlivost částic a částečné smáčení kapaliny. Laminární fyllosilikáty typu 2:1 jsou dispergovány v polárním médiu interakcemi mezi stěnami a mezi stěnou a koncovým zakončením, což jsou dva hlavní mechanismy předpokládané k vytvoření rigidní sítě. Na druhou stranu modifikované organojílové mechanismy zahrnují koncové interakce. Vlákňité jíly palygorskity a sepiolitu tvoří trojrozměrnou vzájemně propojenou strukturu. Smektitové gely mohou bobtnat, adsorbují tekutiny a zvyšují objem. Bentonit má schopnost za přítomnosti vody bobtnat na asi 12násobek svého původního objemu a ve vodě tvoří gel, který ale nevzniká v přítomnosti organických rozpouštědel. Aby došlo ke ztuhnutí jílu, musí být nasypán na povrch horké vody a disperze se za občasného promíchání nechá stát po dobu 24 hodin. Bentonit se může také dispergovat ve vodě, je-li nejprve rozetřen s glycerinem nebo ve směsi s práškem, jako je oxid zinečnatý. Vysokorychlostní míchací zařízení produkuje uspokojivé disperze jílu ve studené vodě, ale v každém případě je vyžadováno bobtnání, aby se získala vysoká viskozita systému. Smektitové gely jsou citlivé na přidání elektrolytů. Smísení jílových částic s elektrolyty nebo pozitivně nabitými suspenzemi může způsobit jejich agregaci.<sup>27</sup> Vlákňité gely jsou stabilní i za přítomnosti vysokých koncentrací elektrolytů.<sup>26</sup>

Smektitové disperze (obsah smektitů < 1 %) se chovají jako ideální Newtonovské kapaliny, ale při koncentraci > 1 % se stávají reologicky složitější, a proto se označují jako Ne-newtonovské kapaliny.<sup>26</sup> Z reologického hlediska patří jílové gely mezi kapaliny s časově nezávislým, popř. časově závislým tokem. Projevují se dilatantním nebo častěji pseudoplastickým tokem, tixotropií a vysokou viskozitou. Kaolin (jílový

minerál typu 1:1) vykazuje při vysokých koncentracích dilatantní tok.<sup>27</sup> Reogram vychází ze souřadnicového počátku a viskozita roste s rostoucím posuvným napětím.<sup>33</sup> Toto reologické chování je přičítáno těsnému uspořádání deflokulovaných jílových částic, které během působení síly vedou ke kontaktu a interakci mezi částicemi. Viskozita disperzí je silně ovlivněna morfologií částic a povrchovým nábojem. Na druhou stranu, disperze flokulovaných pevných látek, jak je tomu v případě 2:1 jílových minerálů, jsou typicky pseudoplastické.<sup>27</sup> Jejich reogram vychází také ze souřadnicového počátku, ale viskozita klesá s rostoucím rychlostním spádem.<sup>33</sup> Takové chování je způsobeno postupným zhroucením struktury systému. Jemná struktura anorganických jílových částic dispergovaných ve vodě je narušena smykovým namáháním. Charakteristickou vlastností smektitových disperzí je také tixotropie. Tixotropie je vratná transformace gelu na sol v důsledku mechanického namáhání (míchání, třepání apod.). Mezi faktory značně ovlivňující hodnotu viskozity patří postup přípravy, teplota, pH a přítomnost dalších složek v přípravku.<sup>26,27</sup>

#### **4.1.2 Suspenzní aditiva**

Přidání pevných částic do dispergačního média je kritický krok v přípravě suspenzí a je vyžadováno odpovídající smáčení pevných částic. Většina léčiv má hydrofobní povahu, a když jsou suspendovány, často plavou na povrchu vehikula v důsledku špatného smáčení.<sup>27</sup> Ke zlepšení smáčivosti se používají tenzidy s hydrofilně-lipofilní rovnováhou 7–10, které zlepšují smáčení tuhých částic tím, že snižují mezipovrchové napětí mezi dispergovanou tuhou a spojitou kapalnou fází. Adsorbují se na povrchu částic a vytvářejí film, který brání flokulaci.<sup>34</sup> Bentonit a křemičitan hořečnatohlinitý podporují rozptýlení hydrofobních léčiv a v pigmentových základech krémů se využívají jako pomocné látky pro suspendování. Hlavním problémem při přípravě těchto krémů je homogenní disperze pigmentů dávající reprodukovatelné barvy. V závislosti na relativním množství pigmentů, může být krém vhodný jako přílnavý základ pro prášek používaný jako make-up (3–10 % pigmentů), nebo přímo jako kompletní make-up (10–25 % pigmentů).<sup>27</sup>

## Stabilizátory suspenzí

Stabilita léčivé látky a léčivého přípravku může být definována jako schopnost zachovat si ve stanovených mezích po určitou dobu a za stanovených podmínkách uchovávání určené jakostní znaky. Hlavním problémem suspenzí je jejich fyzikální nestabilita, která se projevuje v průběhu skladování sedimentací částic s následným rozvrstvením suspenze. Zabránit nežádoucím změnám lze zmenšením velikosti částic vnitřní fáze, použitím pomocných látek zvyšujících viskozitu vnější fáze nebo použitím pomocných látek upravujících interakce mezi částicemi (tenzidy, elektrolyty).<sup>27,34</sup> Stabilizace suspenzí je soubor opatření vedoucí buď ke zpomalení pohybu do rovnováhy, nebo vytvoření pseudorovnováhy s dostatečnou mírou stability. Stabilizátory suspenzí lze charakterizovat jako kinetické, které působí proti sedimentaci a statické (působí proti agregaci částic). Sedimentační stabilizátory zvyšují viskozitu suspenzního prostředí a tím se zpomaluje shlukování a sedimentace částic. Agregační stabilizátory regulují interakce mezi povrchem dispergovaných částic a disperzním prostředím.<sup>34</sup> Ideální suspenzní činidlo by mělo produkovat strukturované vehikulum, mít vysokou viskozitu při nízkých smykových rychlostech, být schopné tolerovat elektrolyty, být použitelné v širokém rozmezí pH, být kompatibilní s jinými složkami v přípravku, nesmí být ovlivněno teplotou nebo stárnutím a musí být netoxické.<sup>27</sup>

Jako suspenzní činidlo se používá jak bentonit, přírodní jíl s vysokým podílem montmorillonitu, v koncentracích v rozmezí od 0,5 do 5 %, tak čištěný bentonit (koloidní frakce zpracována odstraněním hrubých částic a neobtnajících sloučenin rudy). Hodnota pH suspenzí bentonitů je snižována kyselinami, ale zvyšuje se alkáliemi jako je oxid hořečnatý. Čištěný bentonit, prodáváný pod názvem Veegum HS, je obsažen v antacidních suspenzích v kombinaci s xanthanovou gumou. Kaolin je obsažen v sírové masti na svrab. Po smísení se sírou je suspendován v ohřáté olejové fázi, která se emulguje s vodnou fází.<sup>27</sup> V kosmetice se využívá pro své čistící a uklidňující vlastnosti. Najdeme ho především v čistících pleťových maskách a krémech pro mastnou pleť, protože dokáže velmi efektivně odstranit kožní maz, stahovat rozšířené póry, pomáhat zmírnit akné a nedokonalosti na kůži. Díky výborným krycím schopnostem a protispékavým vlastnostem je také součástí pudrů,

make-upů, mýdel a deodorantů.<sup>35</sup> Mastek najdeme např. v krémech, pastách, v očních stínech, deodorantech, dětských zásypech. V tekutém pudru se využívá jeho dobré přilnavosti na kůži.<sup>26,27</sup>

Palygorskit, pomocná látka zvyšující viskozitu, se přidává do kosmetických přípravků, protože má schopnost zmatňovat pleť, odstraňovat lesk a zakrývat nedokonalosti. Najdeme ho také v suchých šamponech a deodorantech, kde pohlcuje vlhkost a zápach a zabraňuje podráždění pokožky. V zubních pastách odstraňuje zápach v ústech a zabraňuje krvácení z dásní.<sup>36</sup>

Hektorit je v přírodě se vyskytující minerál, který ve vodě vytváří gely. Používá se jako adsorbent, viskozifiant, stabilizátor suspenzí a emulzí. V kosmetickém průmyslu se často kombinuje s jinými složkami jako je disteardimonium.<sup>27</sup> Disteardimonium hektorit je modifikovaný jíł, ve kterém byly některé sodné kationty nahrazeny steryldimoniovou skupinou. Takto modifikovaný jíł působí jako viskozifiant a stabilizátor emulzí a suspenzí a pomáhá kontrolovat viskozitu přípravků. Přidáním hektoritu do opalovacích krémů se zvyšuje ochrana před ultrafialovým zářením.<sup>37</sup> Křemičitan hořečnato-hlinitý je také dobré suspenzní činidlo, které zabraňuje sedimentaci bez ovlivnění roztíratelnosti suspenze. Čtyři typy křemičitanu hořečnato-hlinitého (IA, IB, IC, IIA) s různou viskozitou a poměrem obsahu hliník/hořčík jsou prodávány a uznávány Americkým lékopisem (USP 2006).<sup>27</sup>

Jíly jsou často používány současně s jinými reologickými modifikátory k získání synergických efektů. Polymery, které zlepšují reologické vlastnosti jak jílu, tak organických sloučenin zahrnují karboxymethylcelulosu, přírodní gumy a karbomery. Křemičitan hořečnato-hlinitý se používá v topických přípravcích jako suspenzní a stabilizační činidlo společně s karboxymethylcelulosou a xanthanovou gumou. Ve srovnání s jednotlivými složkami vykazují tyto směsi vyšší stabilitu a viskozitu.<sup>27</sup>

#### **4.1.3 Emulzní aditiva**

Nestabilita emulzí se nejčastěji projevuje krémovatením, flokulací, koalescencí nebo fázovou inverzí. Emulze se rozdělují podle polaritý disperzního prostředí a dispergované látky na emulze typu olej ve vodě a voda v oleji. Emulze se nejčastěji stabilizují přidáním povrchově aktivních látek neboli emulgátorů. Emulgátory umožňují vznik emulze tím, že snižují povrchové napětí mezi olejovou a vodnou fází.

Jíly mají schopnost se hromadit na fázovém rozhraní obou fází a působí jako fyzikální bariéra, která brání v shlukování kapiček, jejich elektrická dvojvrstva pomáhá při stabilizaci proti flokulaci.<sup>27,38</sup>

V důsledku schopnosti lokalizovat se na rozhraní mezi dvěma kapalinami se talek používá jako emulgátor v make-up přípravcích. Bentonit (VANATURAL®) a křemičitan hořečnatohlinitý (Veegum ©) mají schopnost stabilizovat emulze olej ve vodě při nízkých koncentracích. Malé množství, typicky 1–2 % těchto minerálů stabilizuje emulze, které obsahují aniontové nebo neiontové povrchově aktivní látky a širokou škálu olejů, tuků a vosků. Většina kosmetických přípravků jako tělová mléka, pleťová mléka, krémy atd. jsou emulze. Carter (1940) navrhl používání odstraňovače laku na nehty ve formě krému s obsahem bentonitu jako emulgátoru. Krémy na ruce mají hydratační účinek a zanechávají pokožku měkkou, ale ne lepkavou nebo mastnou. Přidáním bentonitu (5–10 %) se zvýší viskozita a zlepší se konzistence krému. Křemičitan hořečnatohlinitý zlepšuje konzistenci emulzí typu olej ve vodě a je obsažen v emulzním krému s resorcinolem na problematickou pleť, v masti na popáleniny, v krému s analgetickým účinkem obsahující methylsalicylát.<sup>27</sup>

#### **4.1.4 Aditiva pevných lékových forem**

Pomocné látky pro pevné lékové formy zahrnují pojiva, plniva, mazadla, kluzné látky, rozvolňovadla, barviva, rozpouštědla a chuťová korigencia. Při výrobě tablet je často nutné přidat do léčivého přípravku kluzné látky a mazadlo, aby se usnadnilo zpracování tablet. Často se používá mastek, protože je měkký a má hydrofobní povahu. Jeho účinek zlepšuje tokové vlastnosti tabletoviny a zamezuje její adhezi na trnech tabletovacích lisů, což usnadňuje přípravu a tvorbu tablet. Jemně mletý mastek je hlavní a často jediná složka dětských zásypů, protože jako kluzná látka pomáhá zvlhčovat povrch pokožky, také se vyznačuje dobrou přilnavostí ke kůži a neucpává potní a mazové žlázy.<sup>1,26</sup>

Smektity, palygorskit a sepiolit se běžně uplatňují jako rozvolňovadla. Částice smektitů mohou bobtnat ve vodě nebo reagují s kyselým prostředím v žaludku a rozrušují tabletu. Palygorskit a sepiolit podporují dezintegraci tablet, protože jejich vlákna jsou dispergovatelná ve vodě. Výše jmenované minerály nachází také uplatnění



jako plniva, pojiva a chuťová korigencia. Křemičitan hořečnato-hlinitý se používá jako plnivo v umělých nehtech a v zubní pastě, kde také působí jako abrazivum schopné vyčistit povrchy zubů.<sup>1,26</sup>

## 5 Minerální jíly jako účinné složky

Ve farmaceutickém průmyslu se používá široká škála minerálů jako léčivé látky a záleží na léčebné činnosti, pro kterou jsou využívány. Smektity, palygorskit, sepiolit, kaolinit a mastek se používají pro léčebné účely v léčivých přípravcích jako gastrointestinální adsorbenty, antacida a antidiarrhoika. Tyto účinné látky mohou být podávány pacientovi perorálně ve formě tablet, prášků, disperzí a emulzí vzhledem k jejich velkému specifickému povrchu a vysoké adsorpční kapacitě pro  $H^+$  ionty. Kaolinit, minerál s vysokou adsorpční a tepelnou kapacitou, nachází uplatnění jako ochranná složka léčivých přípravků pro kosmetické účely, antiflogistikum a lokální anestetikum. Léčivé účinky těchto minerálů souvisí s jejich fyzikálními a fyzikálně-chemickými vlastnostmi, v některých případech i s chemickým složením.<sup>39</sup>

### 5.1 Perorální léčiva

#### 5.1.1 Gastrointestinální adsorbenty

Peptický vřed snižuje tloušťku gastroduodenální sliznice, která chrání buňky před poškozením tím, že brání kontaktu mezi žaludečními enzymy a buňkami sliznice.<sup>39</sup> Jako gastrointestinální adsorbenty se používají kaolinit, sepiolit a palygorskit. Léčivý účinek je založen na jejich vysoké specifické ploše a sorpční kapacitě. Přilnutím k žaludeční a střevní sliznici snižují podráždění a žaludeční sekreci, můžou absorbovat plyny, toxiny, bakterie, a dokonce i viry. Dlouhodobé podávání se nedoporučuje, protože eliminují enzymy, vitamíny a další potřebné nutriční elementy. Pacientovi jsou podávány perorálně ve formě tablet, suspenze nebo prášků. Nevstřebávají se a jejich vylučování probíhá prostřednictvím stolice. Ačkoli smektity mají velkou povrchovou plochu a sorpční kapacitu, nejsou používány jako adsorbenty, protože se rychle rozkládají, když přijdou do kontaktu s žaludeční kyselinou chlorovodíkovou (pH 2) a pravděpodobně také, když se dostanou do střeva (pH 6).<sup>1</sup>

### 5.1.2 Osmotická projímadla

Perorálně podávaná projímadla usnadňují vyprázdnění střeva, tím že místním působením ve střevě stimulují peristaltiku a změkčují střevní obsah. Používají se k vyčištění střeva před střevními operacemi, anebo k urychlenému odstranění požitých jedů. Působí pomocí osmózy, drážděním tenkého střeva nebo tračníku-konečníku. Osmoticky působící projímadla jsou rozpustné, ale nevstřebatelné osmoticky aktivní látky, které zadržují ve střevě vodu a druhotně stimulují sliznici k sekreci vody.<sup>40</sup>

Jílové minerály jako smektity sodné působí osmózou. Léčivé působení nevytváří minerály samy o sobě, ale vrstvený  $\text{Na}^+$ , který prochází žaludečními šťávami, než se dostane do tenkého střeva, kde vyvolá zvýšení osmotického tlaku v obsahu střev. Intenzita laxativního účinku závisí na rozpustnosti minerálu, koncentraci kationtu ve střevní tekutině, rychlosti absorpce a osmotickém tlaku. Těžce rozpustné minerály se obvykle podávají jako suspenze a rozpouští se v kyselém prostředí žaludku. Vylučování probíhá hlavně stolicí, ale zhruba 15 % až 20 %  $\text{Na}^+$  je absorbováno při průchodu střevní stěnou do krevní plazmy a později eliminováno ledvinami nebo potem.<sup>1,39</sup>

### 5.1.3 Antidiarhoika

Působí při průjemových onemocněních. Průjem je porucha zažívání, která se projevuje častým vyprazdňováním řídkých až vodnatých stolic. Ačkoli podkladem průjmu je vždy zrychlená pasáž střevního obsahu, mohou být vyvolávající příčiny velmi různé: 1) bakteriální nebo virové infekce, které vyvolávají zánět; 2) chybná vegetativní regulace s převážením propulzivních pohybů nad kyvadlovými (může být podmíněna psychicky), dále nežádoucí účinky léčiv, nebo tzv. dráždivý tračník; 3) funkční poruchy střeva; 4) metabolické poruchy, např. steatorea, insuficience pankreatu.<sup>41</sup> Léčba je zaměřena na odstranění příčiny, ale v symptomatické léčbě akutního průjmu, můžou být použity sloučeniny, které jen eliminují příznaky. Střevní adsorbencia jsou nevstřebávající se povrchově aktivní léčiva, která na sebe váží střevní plyny, bakterie, toxiny, léčiva a jiné chemické sloučeniny z gastrointestinálního traktu, které se tím inaktivují a nakonec vyloučí. Perorálně podávané chemoterapeutikum metronidazol je lékem volby při léčbě amébové úplavice, jaterního abscesu a také se používá k

eradikaci *E. histolytica*. Vysoké dávky metronidazolu jsou toxické, avšak neexistuje žádné specifické antidotum, a proto je nezbytné zavést symptomatickou léčbu pomocí povrchově aktivních látek. Podávání aktivního uhlí představuje zlatý standard u otrav farmaky a přírodními toxiny. Zjistilo se, že některé jílové minerály (např. kaolin, bentonit, attapulgit) mají podobné adsorbční vlastnosti jako aktivní uhlí. Zmíněné jíly lze také využít jako krmná aditiva adsorbující aflatoxiny.<sup>42</sup>

SMECTA<sup>®</sup> je přírodní čištěný jíl s vysokou vazebnou kapacitou, který se váže s hlenem sliznice zažívacího traktu, a zvyšuje tak jeho kvalitu a množství. Touto cestou chrání sliznici proti infekci a škodlivým látkám. Obsahuje léčivou látku diosmektit, který díky své lamelární struktuře a vysoké viskozitě neutralizuje patogenní mikroorganismy. Lék je vhodný k léčbě akutního i chronického průjmu a k symptomatické léčbě bolestivých příznaků spojených s onemocněním jícnu, žaludku, dvanáctníku a střeva.<sup>43</sup>

Dlouhodobé užívání jílových minerálů jako antidiarrhoik se nedoporučuje pro riziko vzniku ledvinových kamenů.<sup>3</sup>

## 5.2 Ochranné složky léčivých přípravků pro dermální aplikaci

Ke kožní ochraně se používají pudry, krémy, emulze a masti s cílem chránit pokožku proti vnějším činitelům a občas proti výměškům, které vytváří sama kůže. Mezi minerály s vysokou sorpční kapacitou patří kaolinit, mastek a smektity. Tyto minerály přilnou k pokožce, takže vytvoří tenký film, který poskytuje mechanickou ochranu proti vnějším fyzickým a chemickým činitelům. Dále jsou schopné absorbovat kožní výměšky, mají schopnost obnovy, která spočívá v tvorbě velkého povrchu pro jejich odpařování, které zpětně podporuje jemnou dezinfekční činnost, neboť tvoří voděodolné prostředí nepříznivé pro tvorbu bakterií. Používání palygorskitu a sepiolitu se nedoporučuje z důvodu možných karcinogenních účinků při případném vdechnutí. Některé minerály mohou minimalizovat poškození kůže tím, že brání slunečnímu ultrafialovému (UV) záření proniknout kůží. Kaolin a mastek používané k ochraně před UV paprsky musí mít vysoký index lomu a dobré světelné rozptylovací vlastnosti.<sup>27,3</sup>

### 5.3 Lázeňská terapie

Jílové minerály se hojně využívají v lázních. Míchají se s vodou (geoterapie), s mořskou či jezerní slanou vodou, s minerálně léčivou vodou a pak se nechají zrát (peloterapie) nebo jsou smíchány s parafínem (parabahna). Nejvíce se používají smektity, kaolinit, illit a palygorskit. Aplikují se samotně nebo častěji ve formě komplexů skládajících se z jílového minerálního bláta. Kalcit, křemen, živec představují méně významné či stopové minerály. Zásadní vlastnosti těchto minerálů jsou: schopnost absorpce a adsorpce, vysoká schopnost výměny kationtů, plasticita, reologické vlastnosti, velikost zrna a chladivý index.<sup>1</sup>

Geoterapie je směs vody a jednoho či více jílových minerálů a spočívá v přímé aplikaci na pokožku, kde vytváří pevnou vrstvu asi 1 cm tlustou. Tyto aplikace mohou mít formu horkých obkladů nebo bahenní koupele. Používají se k léčbě kožních nemocí (cysty, akné, vředy, absces, seborea) a ke zmírnění bolesti způsobené chronickými a revmatickými záněty nebo sportovním traumatem. Mezinárodní společnost lékařské hydrologie definuje peloterapii jako přírodní produkt skládající se ze směsi mořské, sladké či minerální vody (tekutá složka) s organickým a anorganickým materiálem (pevná složka) vytvářeným biologickým (humus) a geologickým (jílové minerály) působením a tato směs je aplikovaná lokálně ve formě kataplazmy nebo koupele. Směs jílu a vody je aplikována za tepla (40–45 °C) po dobu 20 a 30 minut ve vrstvách 1 až 2 cm, tak aby pokrývala tělo nepropustným materiálem pro zachování tepla. Aplikace peloidů vyvolává pocit tepla v oblasti, která je léčená, vazodilataci, pocení a stimulaci srdeční frekvence. Účinky jsou silnější, čím větší oblast je léčena. Všeobecně působí protizánětlivě a analgeticky, podávají se při chronických revmatických procesech, při degenerativní osteoartróze vyskytující se v různých částech těla, při spondylóze, při bolesti svalů. Doporučují se také pro léčbu následků osteoartikulárního poranění, fraktur, vykloubení a pro léčbu kožních nemocí.<sup>1</sup>

## 6 Jílové minerály ve funkci nosičů léčiv

Strukturu vrstevnatých nanotubulů některých minerálů je možné použít jako nosičů pro řízený přívod léčivých látek do organismu. Léčivé látky se do tubulů mohou vázat prostřednictvím chemické vazby, fyzikální adsorpce, iontové výměny, interkalace nebo mechanicky.<sup>14</sup> Interkalací léčiva do mezivrstev lze dosáhnout stabilizace a postupného uvolňování léčivých látek v organismu a zároveň s vyšší biologickou dostupností stoupá terapeutická účinnost.<sup>3,44</sup> V posledních letech nabývají na významu lékové formy s řízeným uvolňováním a účinkem léčiva. Řízené uvolňování je charakterizováno přívodem požadovaného množství léčivé látky definovanou rychlostí ve stanoveném časovém intervalu. Zabezpečují ho moderní lékové formy a má významnou úlohu v bezpečné a efektivní farmakoterapii. Důvodem jsou jejich terapeutické výhody ve srovnání s formami klasickými, např. menší výskyt nežádoucích účinků, snížení výkyvů hladiny léčiva v plazmě nebo snížená frekvence dávkování léku vedoucí ke zlepšení compliance pacienta.<sup>45</sup>

Řízené uvolňování zahrnuje prodloužené, zpožděné a pulzní uvolňování léčiv. Zpožděné uvolňování zajišťuje uvolnění léčivé látky po předem stanovené době od podání léku a umožňuje tak oddálení účinku léčiva do optimálního časového úseku, např. v nočních hodinách, nebo do místa působení v gastrointestinálním traktu (např. kolonu). Lékové formy s prodlouženým uvolňováním zabezpečují terapeutickou hladinu léčivé látky v krevní plazmě po časový interval delší, než by vznikla po aplikaci jednotlivé dávky léčiva. Pulzní uvolňování léčiva je vhodné při potřebě opakované aplikace léčiva během dne nebo při vývoji tolerance na podanou léčivou látku. Targeting tzv. cílené směřování léčiva do místa terapeutického působení je jednou cest vedoucích k žádoucí distribuci léčiva do tkáně či orgánu tak, aby zdravé části organismu nebyly postiženy jejich nežádoucími účinky.<sup>46</sup>

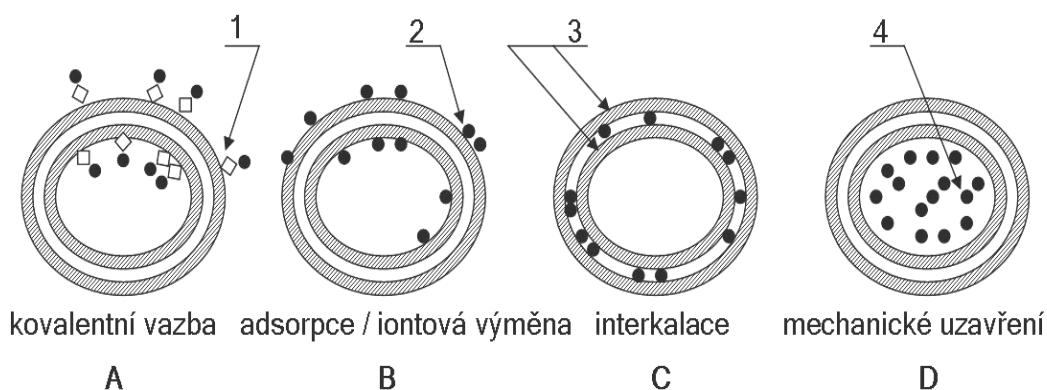
Nanotechnologie se zabývá studiem a využitím struktur o velikosti od 1 do 100 nanometrů.<sup>47</sup> V současné době nalézá nanotechnologie uplatnění v mnoha oblastech běžného života. Některé částicové lékové formy, především nanočástice, se využívají při cílené distribuci léčiv. Při doručování léků je možné jako jejich nosiče použít různé druhy nanostrukturních materiálů (nanosféry, nanotobolky, lipozomy, micely, dendrimery apod.). Jejich využití je především v oblasti farmakoterapie nádorových

onemocnění, lze je však použít i v perorálních lékových transportních systémech pro proteiny, antibiotika, geny nebo pro přípravu vakcín.<sup>47,48</sup>

## 6.1 Přípravky založené na interakci

Do struktury dutých vrstevnatých nanotubulů je možné navázat léčivé látky několika způsoby. Iontová výměna je typ reakce, při které dochází k výměně jednoduchých kationtů a aniontů mezi roztokem a ionexem. Iontoměnič je většinou organický polymer nebo i anorganická látka, která nese permanentní náboj. Ten je kompenzován ionty s opačným nábojem.<sup>49</sup> V biologických tekutinách můžou protionty přesunout léčivo od substrátu a dodávat ho do těla. Měníče iontů můžou být potom odstraněny nebo biodegradovány. Přírodní iontoměníče (např. montmorillonit, saponit nebo vermikulit) obsahují mezi jednotlivými vrstvami mimo vody i vyměnitelné kationty a vykazují poměrně vysokou kationtovou výměnnou kapacitu.<sup>49,50</sup>

Kromě iontové výměny se uplatňují i jiné mechanismy k navázání léčivých látek do tubulů. Molekula může být navázána přímo na stěnu tubulu nebo prostřednictvím spojovací molekuly tzv. spaceru (Obr. 6 A). Fyzikální adsorpce (Obr. 6 B) na povrch nastává buď nespecificky prostřednictvím elektrostatických sil mezi pevným povrchem a hydratovanou vrstvou obalující iont, nebo specificky, kdy se iont spojuje přímo s pevným povrchem v aktivních polohách. Principem interkalace (Obr. 6 C) je pronikání organických látek a léčiv mezi jednotlivé vrstvy stěny tubulu za vzniku interkalačních produktů. Během této reakce vstupuje hostující molekula do mezilamelárního prostoru a oddaluje hlinitokřemičitanové vrstvy minerálů. Posledním mechanismem vedoucím k zabudování léčivé látky do dutého trubicovitého útvaru je enkapsulace léčiva tzv. vakuovou metodou (Obr. 6 D).<sup>11,14</sup>



**Obr. 6:** Možnosti včlenění léčivých látek do struktury tubulárních systémů – chemická vazba (A), fyzikální adsorpce a/nebo iontová výměna (B), interkalace (C) a mechanické uzavření (D); 1 – molekula spaceru, 2 – molekuly léčivé látky, 3 – jednotlivé vrstvy tvořící stěnu tubulu, 4 – vnitřní prostor (lumen).<sup>14</sup>

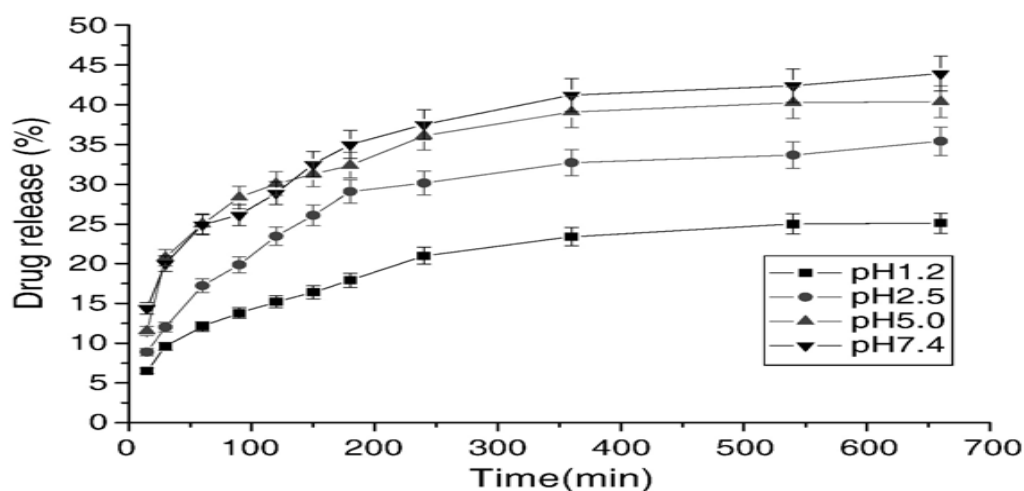
### 6.1.1 Přírodní jílové minerály

Ve skupině smektitů dochází k isomorfní substituci kationtů v tetraedrech a oktaedrech. Substituce hliníkových kationtů za kationty hořčíku a železa, nebo substituce hliníkových kationtů za kationty křemíku způsobuje záporné nabití vrstvy. Záporný náboj vrstev je kompenzován díky přítomnosti vyměnitelných kationtů v mezivrstvích. Smektity jsou hydrofilní, ve vodě vysoce dispergovatelné a vyznačují se vyšší kationtově výměnnou kapacitou v porovnání s jinými silikáty (jako mastek, kaolin nebo vláknité jílové minerály). Do jejich mezivrstevního prostoru se mohou uzavírat různé protonované a hydrofilní organické molekuly.<sup>50,51</sup> Do mezivrstevního prostoru montmorillonitu mohou být včleněny molekuly řady léčivých látek, např. ibuprofenu, donepezilu, nikotinu, timolol maleátu, vitamínu B1, tramadolu nebo fluoruracilu.<sup>3,7</sup>

Příkladem interkalace léčiva do montmorillonitu může být ibuprofen (IBU), důležité nesteroidní protizánětlivé léčivo používané k léčbě revmatoidní artritidy, osteoartritidy a mírné bolesti.<sup>52</sup> Použití ibuprofenu je často omezeno jeho častými vedlejšími účinky na gastrointestinální trakt (např. krvácení, zvracení, průjem, obstrukce, dyspepsie, nadýmání, žaludeční vředy) nebo centrální nervový systém (bolest hlavy, závratě).<sup>53</sup> Jako poměrně slabá kyselina ( $pK_a$  5,2) se lépe rozpouští v alkalickém prostředí, a proto



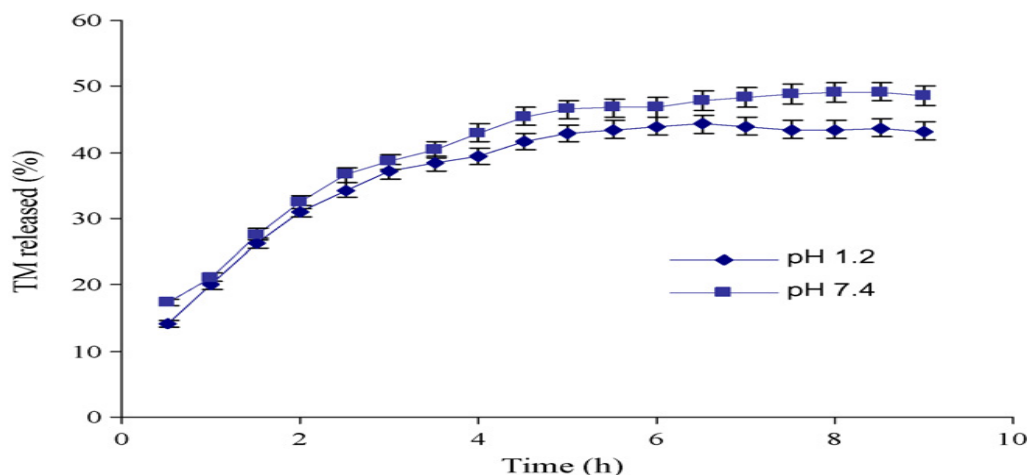
byl interkalován do montmorillonitu při pH 13. Pro identifikaci a charakterizaci interkalačního produktu byla použita rentgenová prášková difrakce, infračervená spektroskopie s Fourierovou transformací a termogravimetrická analýza. Studie ukázaly, že uvolňování IBU bylo ovlivněno změnami pH disolučního média (Obr. 7). Rychlost uvolňování v simulované střevní kapalině (pH 7,4) byla výrazně vyšší než v žaludeční tekutině (pH 1,2). Disoluční testy prokázaly, že MMT může být použit jako nosič pro prodloužené uvolňování ibuprofenu po perorálním podání.<sup>7,52</sup>



**Obr. 7:** Profily uvolňování IBU z IBU-MMT při různém pH při 37 °C po dobu 600 minut.<sup>52</sup>

Timolol maleát (TM) je neselektivní antagonist beta-adrenergických receptorů užívaný k léčbě hypertenze, anginy pectoris, arytmií a používá se i v sekundární prevenci infarktu myokardu. Do struktury MMT se jej podařilo interkalovat aniontově výměnnou reakcí s využitím dialyzační membránové trubice a za různých reakčních podmínek, jako je pH a počáteční koncentrace. Disoluční testy provedené suspendováním hybridu MMT-TM v simulované žaludeční tekutině (pH 1,2) a ve střevní tekutině (pH 7,4) za stálého třepání při teplotě  $37 \pm 0,5$  °C prokázaly, že interkalovaný TM se uvolňuje pomalu: po 9 hodinách se ve fosfátovém pufru (pH 1,2) simulující kyselé prostředí žaludku uvolnilo 43 % léčiva a při pH 7,4 simulující prostředí tenkého střeva se uvolnilo 48 % léčiva (Obr. 8) Bylo pozorováno, že maximum uvolněného timololu z MMT-TM hybridu v žaludeční i střevní tekutině se

nachází v rozmezí 43–48 %. K 100% uvolnění TM nedochází pravděpodobně z důvodu iontové výměnné reakce, kdy kationty v mezivrstvě nemohou být kompletně vyměněny, a navíc existence elektrostatických interakcí mezi protonovanými amino skupinami TM a aniontovými náboji na povrchu MMT mohou vést k neúplnému uvolnění léčiva.<sup>7,54</sup>



**Obr. 8:** profil uvolňování TM z MMT-TM v simulované žaludeční tekutině (pH 1,2) a střevní tekutině (pH 7,4) při  $37 \pm 0,5$  °C.<sup>54</sup>

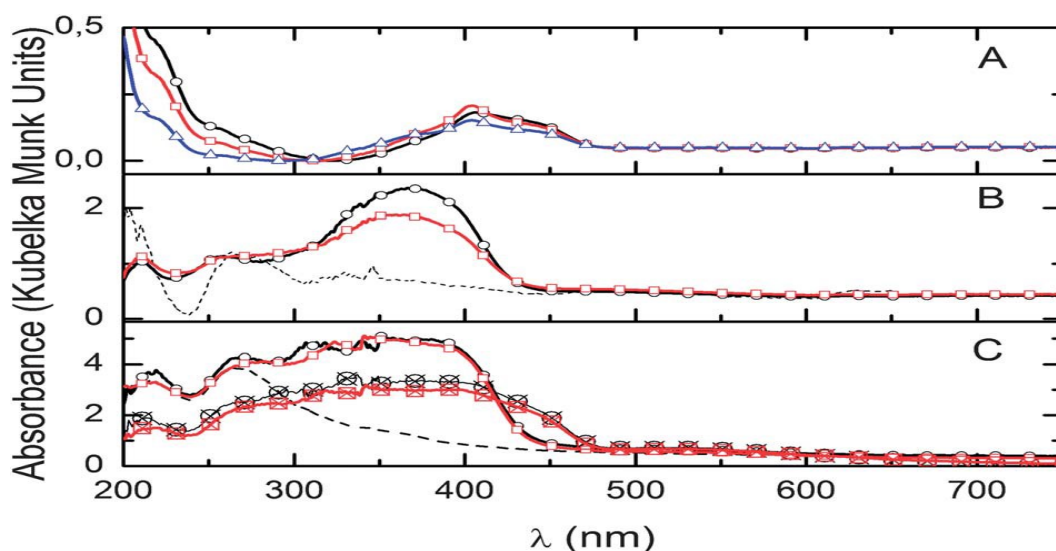
Cytostatikum 5-fluoruracil je účinné léčivo pro léčbu kolorektálního karcinomu. Nicméně z důvodu neselektivního působení na nádorové buňky způsobuje závažné vedlejší účinky. Značnou toxicitu vykazuje obzvláště po intravenózním podání. Kolorektální karcinom je hlavní příčinou morbidity a mortality v průmyslově vyspělých zemích. Obecně platí, že pro léčbu první linie rakoviny tlustého střeva je možností operační výkon. U pacientů v časném stádiu onemocnění tento přístup poskytuje relativně dobrou prognózu, ale je méně účinný u pacientů v pokročilém stádiu onemocnění. V současné době je hlavní součástí léčby pokročilého onemocnění chemoterapie. Za účelem snížení toxických účinků bylo léčivo 5-fluoruracil interkalováno na MMT fyzikální adsorbci. Výsledky ukázaly, že optimálními podmínkami pro přípravu interkalátu byla počáteční koncentrace léčiva 1,185 %, hodnota pH pod 11,6, teplota 80 °C a nasycovací čas 2 hodiny. Celkové množství

5-fluoruracilu, které bylo prokázáno termogravimetrickou analýzou bylo 87,5 mg. V budoucnosti lze očekávat, že léčivo se bude z kompozitu uvolňovat přímo v tlustém střevě při terapii kolorektálního karcinomu.<sup>3,55</sup>

Fotoprotektivního účinku MMT lze využít ke stabilizaci fotosenzitivních léčiv, např. promethazinu. Promethazin je fenothiazinový derivát, který má účinky antihistaminové, zklidňující a působí i proti nevolnosti a zvracení. V průběhu léčby touto látkou hrozí riziko fotosenzibilizace, a proto je nutné, aby se pacienti vyhýbali přímému slunečnímu záření. Fotostabilitu promethazinu lze zlepšit tvorbou inkluzního komplexu s MMT. Spektrofotometrická měření ukázala, že po interkalaci se výrazně zlepšila fotostabilita promethazinu, protože byla stanovená 5krát pomalejší rychlost fotodegradace v porovnání se samotným minerálem v homogenním roztoku. Metodou nanosekundové laserové fotolýzy se zjistilo, že interakcí s anorganickou maticí je zanedbatelný fotoionizační proces léčiva a výrazně se snižuje intenzita singletového kyslíku. Oba tyto procesy jsou zodpovědné za tvorbu reaktivních forem kyslíku (radikály a singletový kyslík), které mohou působit jako meziprodukty pro degradaci a toxicitu léčiva. Fotostabilita interkalátu byla zachována i po přípravě gelu nebo hydrofilní masti. Disoluční testy ukázaly, že se léčivo z komplexu uvolňuje pomalu na principu řízené difuze.<sup>56</sup>

Protizánětlivé léčivo piroxikam vyvolává kožní reakce po vystavení slunci u 2–3 % pacientů. Tato látka je velmi nestabilní vůči světlu, snadno podléhá fotodegradaci, což může vést ke ztrátě účinnosti přípravku nebo k rozvoji nežádoucích účinků. Pro zlepšení fotostability léčiva se studovaly účinky dvou fylosilikátů (MMT a halloysitu). Spektrofotometrická analýza provedená ve vzorcích před a po rovnovážném stavu ozáření při 360 nm umožnila vyhodnocení a porovnání jejich relativní fotostability. Po ozáření samotného piroxikamu byly pozorovány jen malé změny v celém spektrálním rozsahu (Obr. 9 A). V případě vzorku halloysit-piroxikam obsahující 40 g léčiva, byl zjištěn pokles absorpce asi o 20 % po 120 minutách ozáření v oblasti maxima 360 nm (Obr. 9 B). Mnohem lepší výsledky byly pozorovány při použití MMT. U obou vzorků s rozdílným množstvím piroxikamu nebyly po 120 minutách ozáření zjištěny žádné

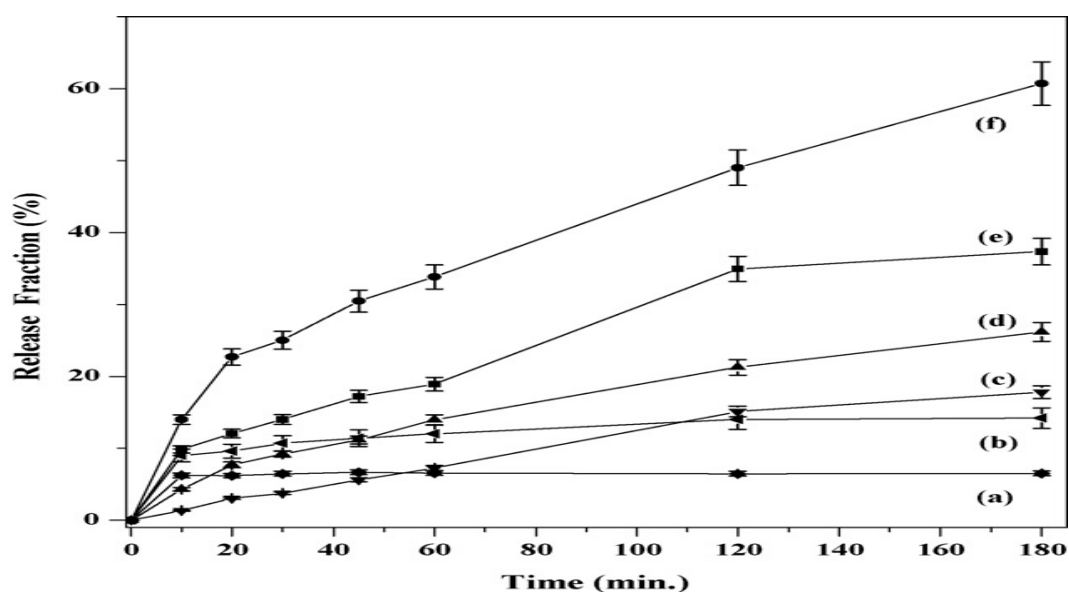
spektrální změny (Obr. 9 C), což naznačilo zlepšení fotostability vyvolané interkalací do anorganické matrice. Tento efekt lze přičíst především ochrannému účinku vrstev MMT, které vytvářejí specifické interakce s léčivem a uzavírají ho v úzkém prostoru, a tudíž fotochemická degradace se zdá být zanedbatelná.<sup>57</sup>



**Obr. 9:** Absorpční spektra A) piroxikam, B) halloysit-piroxikam-40, C) MMT-piroxikam-3,7 a MMT-piroxikam-1,0 zaznamenané před (kruh) a po 120 min (čtverec) nebo 240 min (trojúhelník) ozařování při 360 nm.<sup>57</sup>

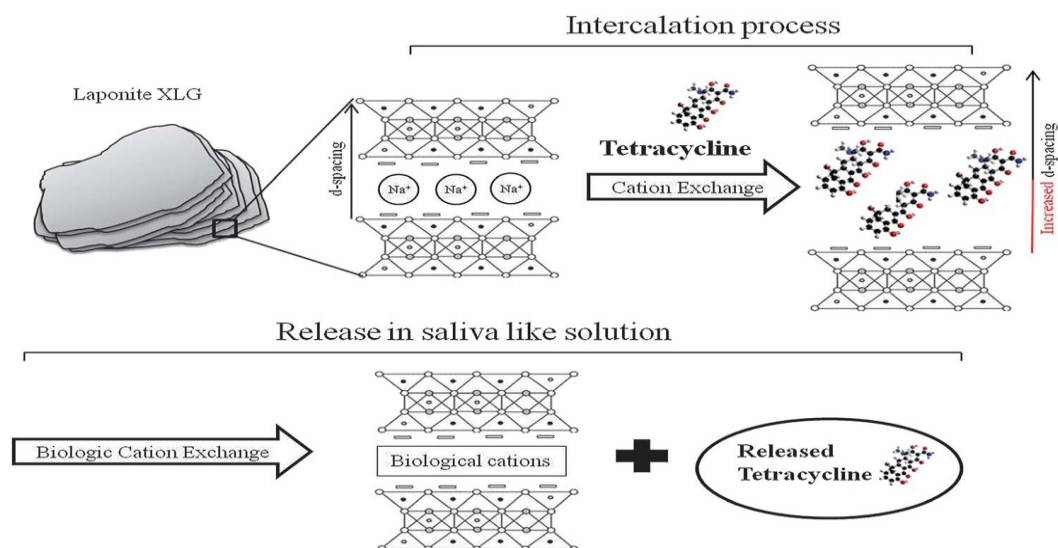
Inhibitor cholinesterázy donepezil je schopen blokovat acetylcholinesterázu, enzym zodpovědný za rychlou hydrolýzu acetylcholinu na synapsích centrálního a periferního nervového systému, a tím je účinným léčivem k léčbě Alzheimerovy choroby. Alzheimerova choroba, způsobená úbytkem acetylcholinu, souvisí s kognitivní dysfunkcí a progresivním zhoršováním paměti. Donepezil je obecně dobře snášené léčivo, ale při jeho užití se mohou vyskytnout nežádoucí účinky způsobené zvýšenou cholinergní aktivitou (např. průjem, únava, nevolnost, zvracení a nespavost).<sup>58</sup> Nežádoucí účinky donepezilu mohou být zmírněny interkalací do hybridních jílových minerálů, které kombinací řízeného uvolňování léčiva a snížením kyselosti adsorpcí protonů omezují dráždění žaludeční sliznice. Donepezil byl interkalován do MMT, saponitu a laponitu (LA) aniontově výměnnou reakcí.<sup>51</sup> Disoluční testy ukázaly, že

kationtová výměnná kapacita (CEC) jílu byla kritickým faktorem pro uvolňování donepezilu. Čím větší byla CEC, tím silnější mohla být iontová přitažlivost mezi molekulami léčiva a jílu. Laponit je hybrid s nejnižší CEC a z jeho struktury se uvolní asi 37 % donepezilu během 180 minut (Obr. 10). Vzhledem k vyšší CEC saponitu se interkalovaný donepezil uvolňuje pomalu. Nicméně ze struktury MMT se donepezil uvolňuje nejpomaleji z důvodu nejsilnějších elektrostatických interakcí mezi molekulami léčiva a montmorillonitu. Během prvních 10 minut se uvolní jen 7 % léčiva a poté je minimální. Potažením hybridních nosičů kationtovým polymerem Eudragitem® E 100, který snadno nahradí molekuly donepezilu iontově výměnnou reakcí a také usnadní bobtnání jílu, může být zvýšena rychlost uvolňování donepezilu během krátkého časového období. Množství uvolněného donepezilu z MMT se zvýšilo ze 7 % na 12 %, ze struktury saponitu z 15 % na 23 % a z laponitu z 37 % na 61 %.<sup>51</sup>



**Obr. 10:** Profily uvolňování donepezilu z a) donepezil-MMT při pH 1,2 HCl, b) donepezil-MMT s Eudragitem® E 100 při pH 1,2 HCl, c) donepezil-saponit při pH 1,2 HCl, d) donepezil-saponit s Eudragitem® E 100 při pH 1,2 HCl, e) donepezil-LA při pH 1,2 HCl, f) donepezil-LA s Eudragitem® E při pH 1,2 HCl.<sup>51</sup>

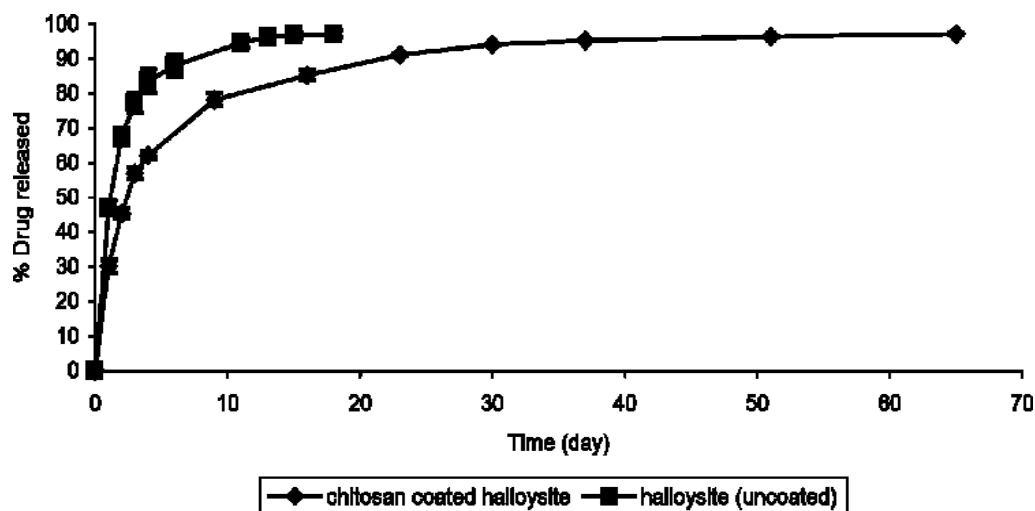
V odborné literatuře byla popsána interkalace antibiotika tetracyklinu pro léčbu a prevenci zánětlivého onemocnění zubů a dásní periodontitidy. Zánět a bolestivost tohoto onemocnění je způsobena přemnožením bakterií, které tvoří zubní plak. Do struktury laponitu se tetracyklin podařilo zabudovat iontově výměnnou reakcí při různých hodnotách pH a koncentrací (Obr. 11).<sup>59</sup> Laponit patří mezi smektity a ve srovnání s montmorillonitem má menší velikost částic, nižší polydisperzitu a lepší stabilitu ve vodných suspenzích. Výsledky ukázaly, že bez ohledu na koncentraci tetracyklinu v přípravku, vzorky připravené při pH 6 měly nejmenší množství interkalovaného tetracyklinu v porovnání s přípravky při pH 3 a 4. Čím vyšší je hodnota pH, tím větší je hodnota negativního náboje tetracyklinu, a proto se snižuje interkalace tetracyklinu mezi negativně nabitými vrstvami jílu.<sup>59</sup> Disoluční profil v simulovaném roztoku slin při pH 3,4 a 1 vykazoval tzv. „burst efekt“, tedy rychlé uvolňování léčiva během prvních dvou hodin. Počáteční zvýšené uvolňování je způsobeno v důsledku vymývání adsorbovaného léčiva na jílové částice. Zkouška antibakteriálních účinků v médiu obsahujícím bakterie *Staphylococcus aureus* a *Escherichia coli* ukázala, že antibakteriální účinky tetracyklinu jsou po interkalaci zachovány. Výsledky liberace prokázaly, že kyselé prostředí přispívá ke zvýšenému množství uvolněného léčiva. Tetracyklin se uvolňoval pomalu po dobu 72 hodin. Minerál laponit se proto zdál být vhodným materiálem jako nosič pro lokální podání tetracyklinu při léčbě periodontitidy.<sup>59</sup>



**Obr. 11:** Vrstevnatá struktura laponitu. Interkalace tetracyklinu do mezilamelárního prostoru oddaluje vrstvy minerálu. Zabudováním tetracyklinu do LA v biologické tekutině (např. sliny), dojde k iontové výměně: ionty  $\text{Ca}^{2+}$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$ ,  $\text{Na}^+$  se vymění s interkalovaným tetracyklinem a dojde k uvolnění léčiva.<sup>59</sup>

Kelly a spol. studovali nové transportní lékové systémy pro léčbu periodontitidy.<sup>44</sup> Nejříve použili tetracyklinovou bázi, která byla včleněna do halloysitových tubulů a potažená chitosanem. Disoluční testy provedené v simulované gingivální tekutině (pH 6,8) ukázaly, že potažením halloysitu chitosanem se značně zpomaluje uvolňování tetracyklinu. Obrázek 12 ukazuje rozdílné profily uvolňování tetracyklinové báze z kompozitního systému s chitosanem a bez chitosanu. Po počátečním burst efektu dochází u obalených halloysitových tubulů ke zpomalení disoluce. Z neobaleného halloysitu se uvolní po 9 dnech 88 % léčiva, zatímco z halloysitu obaleného chitosanem se uvolní pouze 78 % léčiva. Druhý kompozitní materiál byl tvořený halloysitem, tetracyklinem, chitosanem, poloxamerem 407, polyethylenglykolem a oktyl kyanoakrylátem. Poloxamer 407 je termoresponzivní polymer, který v koncentrovanějších vodných roztocích (nad > 20 %) po zvýšení teploty přechází z viskózního roztoku na pevný gel, což je dáno tepelně závislým přechodem z koloidního roztoku izolovaných micel na fyzikální síť. Vzniklý termoresponzivní gel s léčivem může být injikován do periodontální kapsy a takto vytvořené depo pak může

sloužit k prodlouženému uvolňování léčiva. Stabilitní testy ukázaly, že připravený systém byl stabilní při pokojové teplotě ( $\sim 20\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) po dobu 9 měsíců. *In vivo* studie na psech prokázaly pomalé uvolňování tetracyklinu po dobu více než 6 týdnů a zároveň antibiotikum vykazovalo vysokou protimikrobní aktivitu.<sup>60</sup>



**Obr. 12:** uvolňování tetracyklinové báze z halloysitu (neobalený) a z halloysitu potaženého chitosanem při pH 6,8.<sup>60</sup>

Špatně rozpustné triazolové antivykotikum itrakonazol se podařilo interkalovat na laponit iontově výměnnou reakcí. Disoluční testy provedené v simulované žaludeční tekutině o pH 1,2 prokázaly pomalé uvolňování – léčivo se ze struktury uvolnilo až po 72 hodinách a celkové množství uvolněného itrakonazolu se měnilo v závislosti na přítomnosti rozdílných kationtů v disolučním médiu. V roztoku chloridu sodného se uvolnilo pouze 23 % itrakonazolu během 30 hodin, a i potom bylo uvolňování minimální. Tak malé množství uvolněného léčiva bylo způsobeno obtížnou výměnnou reakcí mezi molekulami itrakonazolu a sodnými ionty. Po přidání větších organických kationtů do média (např. butylamonium chlorid, hexadekynamonium chlorid a Eudragit® E 100) se usnadnila iontově výměnná reakce a dosáhlo se rychlejšího uvolnění léčiva z hybridu. Ve srovnání s alkylamoniovými ionty vykazoval Eudragit®

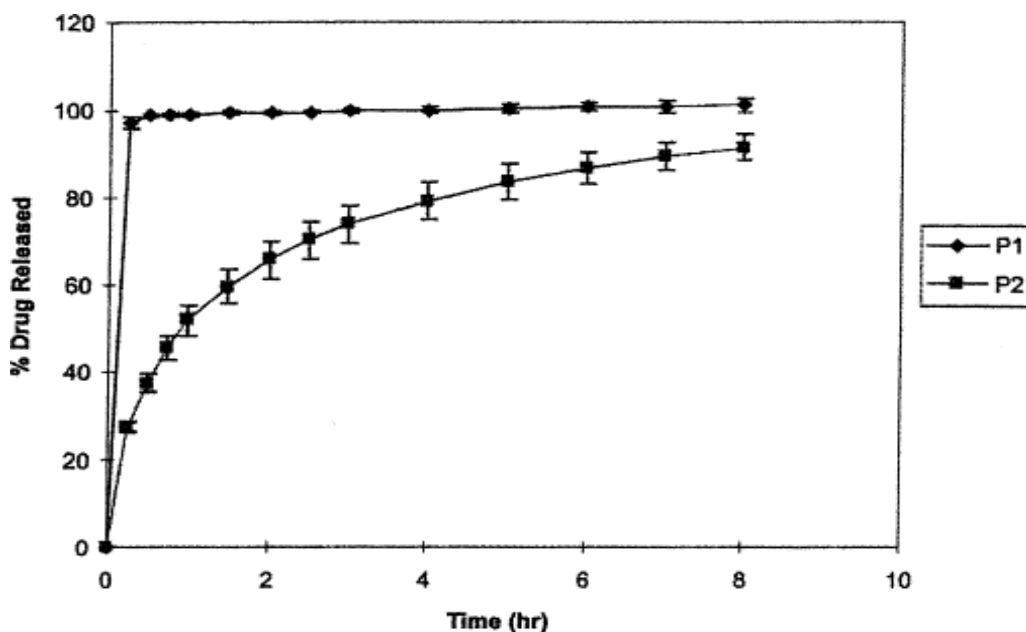


E 100 největší množství uvolněného itrakonazolu během 72 hodin (87,4 %). Připravený nanohybridní systém má potenciál pro podání léčiva a zlepšení biologické dostupnosti špatně rozpustného intrakonazolu.<sup>61</sup>

Interkalace organických sloučenin do halloysitů má velký význam pro průmyslové využití.<sup>17</sup> Glycerol je široce používaný v mnoha kosmetických prostředcích, kde působí jako zvlhčovač. Do halloysitových tubulů se glycerol váže prostřednictvím dvou mechanismů: uzavřením uvnitř tubulárního jádra a adsorpcí na povrch tubulů. Glycerol se nejprve uvolní pomocí desorpce z vnějšího povrchu halloysitu a poté difúzí z konců mikrotubulů. Ložiska halloysitu z Nového Zélandu a ze Spojených států amerických byly studovány jako nosiče pro prodloužené uvolňování glycerolu. Bylo zjištěno, že uvolňování glycerolu z tubulů přesahuje 20 hodin a vzorek halloysitu z Nového Zélandu vykazoval mnohem rychlejší disoluční profil s počátečním burst efektem 60 % a 80 % během prvních 5 hodin. Proto lze vzorek halloysitu ze Spojených států amerických považovat za lepší nosič pro prodloužené uvolňování glycerolu.<sup>62</sup> Lvov a spol. připravili „sendvičový“ systém tvořený kladně nabitým polyethyleniminem a zápornými halloysitovými tubuly naplněnými léčivou látkou, jež vykazovala výrazně zpomalenou rychlost uvolňování.<sup>14</sup> Nicméně se ukázalo, že tento systém neměl žádný vliv na rychlost uvolňování glycerolu v důsledku jeho menší molekulové hmotnosti nebo vyšší rozpustnosti ve vodě.<sup>62,63</sup>

Na halloysit se můžou vázat jak hydrofilní léčiva kationtové povahy, např. diltiazem hydrochlorid, propranolol hydrochlorid, tak i aniontového charakteru. Disolučními testy bylo prokázáno, že snadno rozpustné léčivo diltiazem hydrochlorid se váže na polyaniontový povrch tubulů a jeho mírné prodloužené uvolňování bylo dosaženo v důsledku vratné chemisorpce nebo uzavřením uvnitř tubulárního jádra. Navázání méně rozpustného propranololu hydrochloridu na halloysit způsobilo zpomalení disoluce. Na obrázku 13 můžeme vidět, že z halloysitových tubulů se za 8 hodin uvolnilo pouze 80–90 % propranololu ve srovnání s diltiazemem, kdy se uvolnilo 100 % již po několika

minutách. Potažením tubulů vhodnými polymery, např. chitosanem, polyethyleniminem a polyakryláty se dosáhlo zpomalení disoluce.<sup>6</sup>



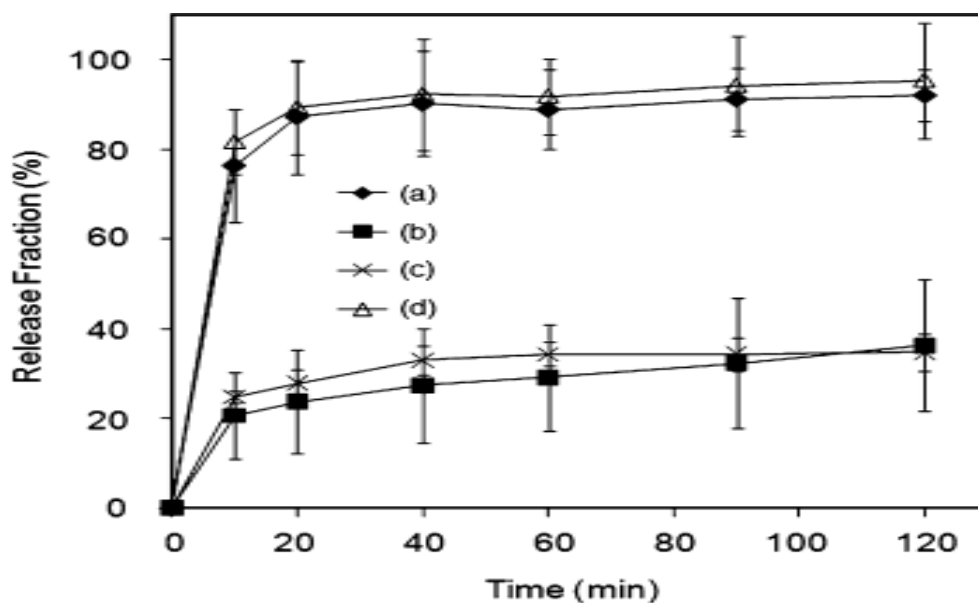
**Obr. 13:** profil uvolňování diltiazemu hydrochloridu (vzorek P1) a propranololu hydrochloridu (vzorek P2) z halloysitových tubulů v simulované střevní tekutině (pH 6,8).<sup>64</sup>

Při léčbě antibiotiky je nutné udržovat minimální efektivní koncentraci léčiva v těle. Bylo provedeno mnoho pokusů o vývoj lékové formy, která by poskytovala požadovaný prodloužený účinek. Osvědčily se například želatinové mikrotobolky či polymerní matrice. Do struktury Mg-Al hydrotalcitu se podařilo rehydratační metodou interkalovat phenoxymethylpenicillin (penicilin V). Připravený kompozitní materiál byl testován na antibakteriální účinnost. Test prováděný v Petriho miskách byl založen na difusi materiálu naočkovaným agarovým živným médiem. Koncentrace molekul antibiotika po ponoření do roztoku, a tedy i kruhové inhibiční zóny kolem kelímku v Petriho misce se zvyšovaly s postupem času, naopak s počáteční nízkou hodnotou pH se snižovaly. V médiu obsahujícím bakterie *Staphylococcus aureus* bylo prokázáno, že antibakteriální účinky penicilinu V jsou po interkalaci zachovány. Interkalací do

mezivrství hydrotalcitu se docílilo stabilizace léčiva a nabízela se možnost prodlouženého uvolňování penicilinu V.<sup>65</sup>

Aripiprazol (APZ) je antipsychotikum druhé generace účinné v terapii pozitivních i negativních příznaků schizofrenie. Oproti jiným antipsychotikům je jeho podávání provázeno nižším výskytem extrapyramidových nežádoucích účinků. Vyrábí se v podobě tablet a je obsažen v léčivém přípravku ABILIFY®. Jeho nevýhodou bývá nepříjemná chuť a nesnadné polykání. Pacienti často přestanou lék užívat, což komplikuje léčbu schizofrenie.<sup>66</sup> Oh a spol. připravili nanohybridní systém montmorillonit-aripiprazol potažený kationtovým polymerem polyvinylacetal diethylaminoacetátem (AEA) za účelem maskování nepříjemné chuti a zvýšení rozpustnosti zmíněného léčiva.<sup>44</sup> *In vitro* disoluční testy provedené při pH ústní dutiny naznačily, že z aripiprazolu a z léčivého přípravku ABILIFY® se během 3 minut uvolnilo více než 4 % léčiva a srovnatelné množství APZ by mělo být k dispozici v dutině ústní, kde dochází k jeho přímému kontaktu s chuťovými pohárky. Naopak z hybridního systému APZ-MMT, který byl potažený AEA, se během prvních 3 minut neuvolnil téměř žádný aripiprazol. Mezi léčivem a jílem vznikají silné iontové vazby, které zabraňují disociaci hybridu při pH slin. Kromě toho polymer AEA je nerozpustný v neutrálním pH a vytváří fyzickou bariéru mezi léčivem a prostředím ústní dutiny. Tím je potlačeno vnímání chuti. K udržení terapeutické účinnosti by měl být APZ rychle a efektivně dodáván do gastrointestinálního traktu. Proto byly disoluční testy také provedeny v simulované žaludeční tekutině (pH 1,2) a porovnávaly se profily uvolňování samotného APZ s nanohybridním systémem a také s léčivým přípravkem ABILIFY®. Uvolňování APZ z léčivého přípravku ABILIFY® bylo velmi rychlé: po 2 hodinách se uvolnilo více než 92 % léčiva (Obr. 14 a). Ze samotného APZ se uvolnilo po 2 hodinách pouze 36 % (Obr. 14 b) a z APZ-MMT se uvolnilo 34 % léčiva (Obr. 14 c). Naopak z potaženého hybridního systému se uvolnilo po 2 hodinách 95 % léčiva (Obr. 14 d). Kationtový polymer AEA je v simulovaném žaludečním prostředí rozpustný a může efektivně nahradit interkalovaný APZ a tím se zlepšuje rychlost uvolnění léčiva. Uvolňování APZ z potaženého hybridního systému nebylo velmi odlišné od komerčně dostupného léku ABILIFY® s prokázanou terapeutickou účinností. *In*

*vivo* experimenty ukázaly asi 20% nárůst biologické dostupnosti u potaženého hybridního systému APZ-MMT v porovnání s lékem ABILIFY®. Nanokompozitní materiál MMT-AEA má velký potenciál pro maskování chuti a zlepšení biologické dostupnosti špatně rozpustného aripiprazolu.<sup>66</sup>



**Obr 14:** Profily uvolňování APZ z a) ABILIFY®, b) aripiprazolu, c) APZ-MMT, d) APZ-MMT potažený AEA v simulované žaludeční tekutině při pH 1,2.<sup>66</sup>

Kyselina salicylová je chemicky příbuzná s aktivní složkou aspirinu (kyselinou acetylsalicylovou), léčiva používaného jako analgetikum, antipyretikum a antiflogistikum. Salicylová kyselina není velmi rozpustná ve vodě, má  $pK_a$  2,78, při nižší hodnotě pH se vyskytuje v nedisociované formě, a proto je její adsorpce na jílové minerály kvantitativně omezena. V kyselém vodném prostředí tvoří s železem kationtové komplexy. Komplex  $Fe^{3+}$  – salicylát byl získán rozpuštěním  $FeCl_3 \cdot 6 H_2O$  a kyseliny salicylové v deionizované vodě. Interkalací komplexu do bentonitu a kaolinu byla studována adsorpční kinetika a rychlost uvolňování kyseliny salicylové prostřednictvím difuzních komůrek, tzv. Franzovy komůrky. K měření byly použity membrány z acetat celulosy (póry o průměru 0,45  $\mu m$ ). Časový průběh adsorpce

kyseliny salicylové na bentonit probíhá kinetikou 1. řádu. V prvních 12 hodinách se adsorbuje největší množství léčiva (8 %), poté se reakce zpomaluje a zcela vyčerpána je po dvou dnech. Adsorpce kyseliny salicylové na kaolin začíná až po čtvrtém dnu a po dvou týdnech je adsorbováno 5,3 % léčiva. Pomalá adsorpce kyseliny salicylové na kaolin je přičítána pomalému růstu krystalitů komplexu kov – léčivo na povrchu kaolinitu a také nižší kationtově výměnnou kapacitou kaolinu. Experimentální výsledky ukázaly, že přidání alkalických vodných roztoků ke komplexu se zvyšuje množství uvolněné kyseliny salicylové. Disoluční testy prokázaly prodloužené uvolňování léčiva z komplexu železo – salicylát.<sup>67</sup>

### 6.1.2 Syntetické jílové minerály

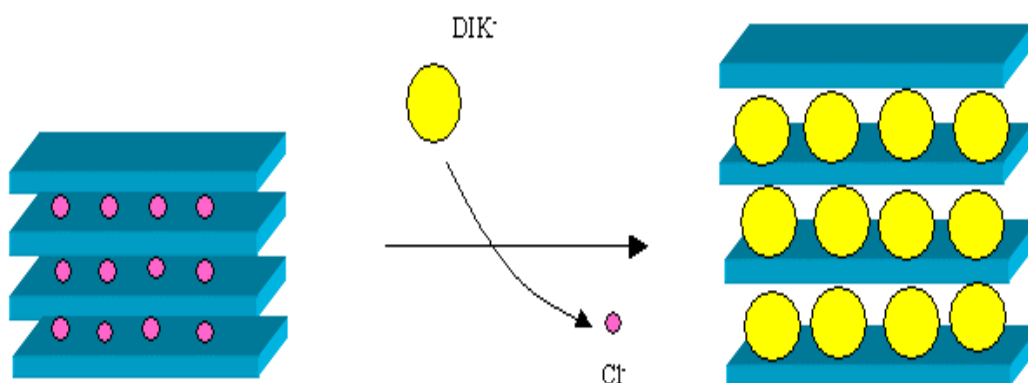
Podvojně vrstevnaté hydroxidy (LDHs), známé jako hydrotalcitu podobné sloučeniny, jsou vrstevnaté pevné látky s pozitivně nabitými vrstvami a kompenzujícím nábojem aniontů v mezivrstvách prostoru. Jejich chemické složení lze vyjádřit obecným vzorcem  $[M^{II}_{1-x}M^{III}_x(OH)_2]^{x+} [A^{n-}_{x/n}H_2O]^{x-}$  kde  $M^{II}$  a  $M^{III}$  značí dvojmocný a trojmocný kovový kation a  $A^{n-}$  n-mocný anion, hodnota x je obvykle v rozmezí 0,20 až 0,33. Struktura podvojných vrstevnatých hydroxidů je odvozena ze struktury hydroxidu hořečnatého (brucitu), v němž jsou kationty  $Mg^{2+}$  oktaedricky koordinovány šesti anionty  $OH^-$ . V podvojných vrstevnatých hydroxidech je část dvojmocných kationtů  $M^{II}$  izomorfne nahrazena trojmocnými kationty  $M^{III}$ . Původně elektroneutrální hydroxidové vrstvy tak získávají pozitivní náboj, který je kompenzován nábojem aniontů nacházejících se v mezivrstvi spolu s molekulami krystalové vody.<sup>68</sup>

Často používanou metodou pro jejich přípravu je koprecipitační reakce roztoků solí kovů  $M^{II}$  a  $M^{III}$  v alkalickém prostředí. Přímá syntéza produktů interkalovaných požadovanými anionty bývá často málo efektivní nebo produkt vůbec nevzniká. Pak se interkalace provádí pomocí aniontově-výměnné reakce. Metoda využívá slabých vazeb mezi anionty a kladně nabitými hydroxidovými vrstvami. Alternativní metodou přípravy interkalovaných podvojných vrstevnatých hydroxidů je rehydratační reakce směsných oxidů kovů  $M^{II}$  a  $M^{III}$  vznikajících tepelným rozkladem prekurzorů obsahujících rozložitelné anionty (např.  $CO_3^{2-}$  nebo  $NO_3^-$ ).<sup>68,69</sup>

Nejznámějším zástupcem podvojných vrstevnatých hydroxidů je hydrotalcit hořečnato-hlinitý. Používá se jako antacidum při obtížích trávicího traktu způsobených překyselením, užívá se také při léčbě peptických vředů a při akutní i chronické gastritidě. Největší využití nacházejí podvojně vrstevnaté hydroxidy ve výrobě a zpracování polymerů, zejména jako součást stabilizačních směsí pro zpracování polyvinylchloridu, neutralizační aditiva, retardéry hoření a jako nanoplňiva při přípravě nanokompozitních polymerů. Jsou využívány také jako excipienty a stabilizátory v pevných, kapalných i polotuhých lékových forem podávaných perorálně i topicky. Mezi výhody využití podvojných vrstevnatých hydroxidů jako hostitelských struktur patří biokompabilita, nízká toxicita, a navíc se jedná o poměrně levné a dostupné materiály.<sup>68,69</sup>

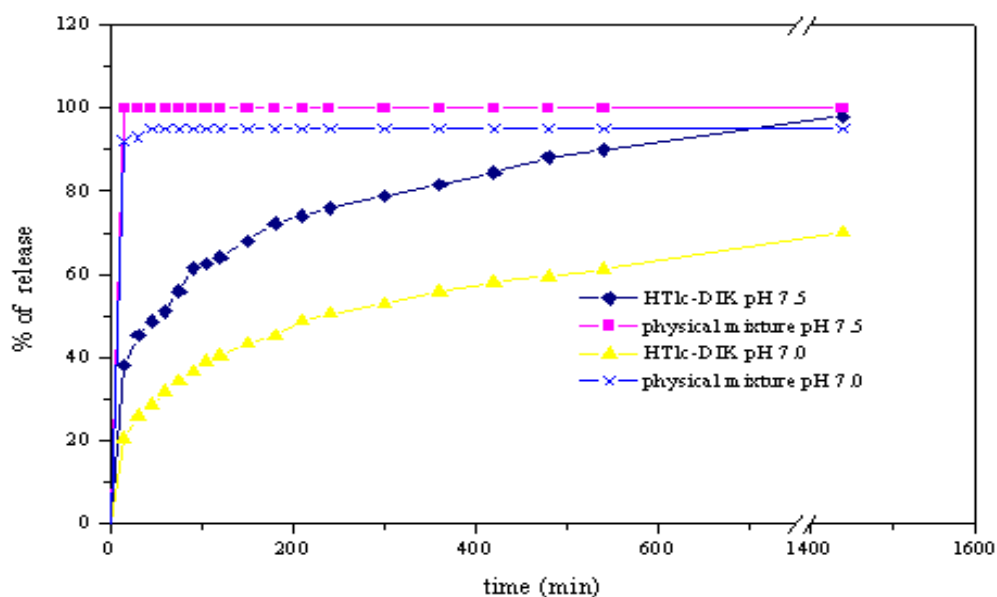
Podvojně vrstevnaté hydroxidy představují perspektivní skupinu nosičů léčiv a dalších biologicky významných látek jako jsou vitamíny, aminokyseliny, nukleotidy, peptidy nebo fragmenty DNA. Do jejich mezivrstev lze interkalovat široké spektrum látek s různými fyzikálními, chemickými a biochemickými vlastnostmi. Interkaláty lze snadno připravit přímo srážecí reakcí, pomocí aniontově-výměnné reakce či rehydratační reakce. Interkalací do mezivrstev lze dosáhnout stabilizace, prodlouženého uvolňování léčivých látek v organismu a zmírnění nežádoucích účinků především v oblasti gastrointestinálního traktu. K dalším pozitivům patří jejich schopnost zvýšit rozpustnost léčiv špatně rozpustných ve vodě a zlepšit tak jejich biologickou dostupnost.<sup>2,8</sup>

Značná část výzkumných prací se věnuje začlenění látek ze skupiny nesteroidních protizánětlivých léčiv do struktury Mg-Al hydrotalcitu.<sup>2</sup> Indikují se v případech zánětlivých onemocnění kloubů, ale i v případě akutních bolestí kloubů, kostí nebo svalů. Při dlouhodobějším podávání mohou způsobit nežádoucí účinky na centrální nervovou soustavu (např. závratě, slabost, bolesti hlavy, poruchy sluchu a zraku).<sup>70</sup> Z důvodu vysoké kyselosti a inhibice izoenzymu cyklooxygenázy 1, který se podílí na ochraně žaludeční sliznice, je jejich perorální podávání do značné míry omezeno také nežádoucími účinky na gastrointestinální trakt.<sup>71</sup> Často se proto aplikují ve formě polotuhých topických přípravků (mastí, krémů nebo gelů). Diklofenak (DIK), protizánětlivé léčivo s krátkým biologickým poločasem, se podařilo interkalovat do struktury Mg-Al hydrotalcitu aniontově-výměnnou reakcí (Obr. 15).<sup>72</sup>



**Obr. 15:** znázornění interkalace diklofenaku (DIK) pomocí iontově-výměnné reakce.<sup>72</sup>

Disoluční testy prokázaly pomalé uvolňování diklofenaku z interkalátu ve fosfátovém pufru o pH 7,5: po 15 minutách se ze struktury hydrotalcitu uvolnilo 38 % DIK, po 90 minutách 60 % a po 9 hodinách 90 % (Obr. 16). Uvolňování DIK by mohlo být řízeno difúzí částicemi hydrotalcitu nebo difúzí roztokem vrstvy obklopující částice. Ve srovnání s IBU, u kterého se po 20 minutách uvolnilo 60 % léčiva a po 100 minutách došlo k jeho úplnému uvolnění do roztoku, se DIK uvolnil kompletně až po 9 hodinách. Na rozdíl od IBU pomalejší uvolňování DIK nezávisí na koncentraci léčiva, ale na difuzi částicemi hydrotalcitu. Toto odlišné chování lze vysvětlit větší afinitou diklofenaku k hydrotalcitu, stejně tak jeho větší velikostí molekuly ( $M_r$  318,13) ve srovnání s ibuprofenem ( $M_r$  206,28). Výrazná počáteční fáze uvolňování léčiva může být vysvětlena uvolněním interkalovaných aniontů diklofenaku na povrchu mikrokrystalů a ve vnější části lamelární struktury.<sup>72</sup>

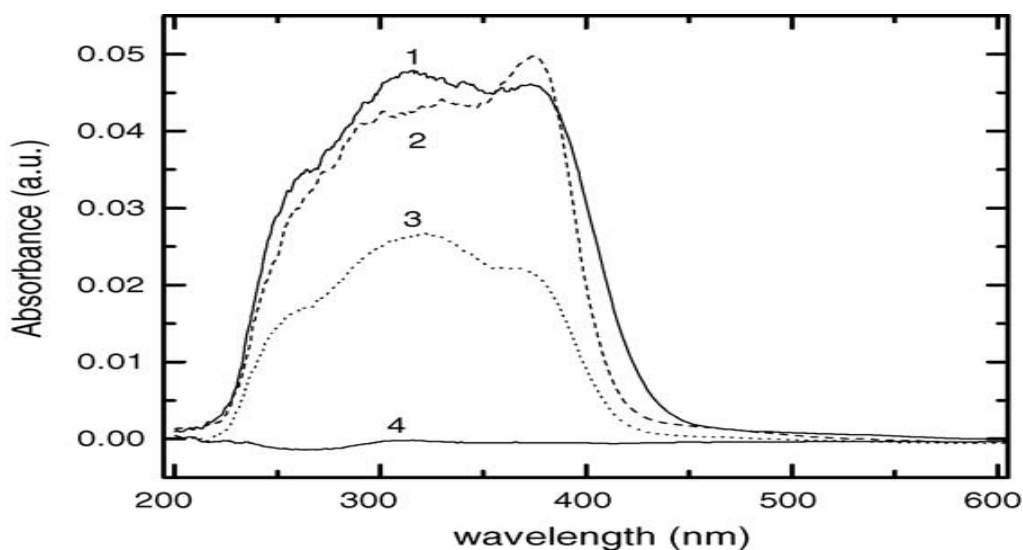


**Obr. č. 16:** liberace diklofenaku (DIK) z hydrotalcitu-diklofenaku a z fyzikální směsi při pH 7,5 a 7.<sup>72</sup>

Produkty interkalované anionty kyseliny 2-hydroxy-4-methylbenzofenon-5-sulfonové nebo kyseliny ferulové absorbují záření v ultrafialové oblasti.<sup>2</sup> Ultrafialové záření je elektromagnetické vlnění s vlnovými délkami kratšími než viditelné světlo. Přirozeným zdrojem tohoto záření je slunce. UV záření můžeme rozdělit podle biologických účinků do tří skupin: UVA záření díky delší vlnové délce proniká ve větší míře do koria, kde způsobuje modifikaci vrstev kůže, která může být zodpovědná za rakovinu a zvýšení stárnutí pokožky, UVB záření proniká hluboko pokožkou a je zodpovědné zejména za vyvolání zarudnutí kůže a novotvorbu pigmentu – melaninu, UVC záření je absorbováno ozónovou vrstvou a na zemský povrch nedopadá.<sup>73</sup> Reaktivní formy kyslíku způsobují většinu škodlivých účinků UV záření na kůži, protože vyvolávají závažné snížení jeho přirozeného antioxidačního složení. Nadměrné množství ultrafialových paprsků škodí, způsobují řadu zdravotních potíží včetně předčasného stárnutí či rakoviny kůže, při nedostatečné ochraně očí také například šedý zákal. Nadprodukce oxidu dusnatého keratinocyty vede k erytému a zánětlivým procesům. Kyselina ferulová se používá do pleťových tonik, opalovacích krémů nebo krémů na vrásky. Interkalát kyseliny ferulové lze využít v prostředcích



pro ochranu kůže. Jeho výhodou je absorpce záření v širší oblasti vlnových délek v porovnání se samotnou léčivou látkou, současně se zamezí přímému kontaktu této látky s kůží a případné alergické reakci. Na obrázku 17 jsou absorpční spektra různých interkalačních vzorků kyseliny ferulové, která byla interkalovaná do sloučenin typu hydrotalcitu iontovou výměnou. Spektra získaná z hydrotalcitu-kyselina ferulová a ze samotné kyseliny ferulové byla podobná v rozmezí 250–400 nm, i přestože bylo pozorováno posunutí maxima od 390 do 300 nm. Nicméně spektrum interkalátu hydrotalcit-ferulová kyselina bylo o něco širší nad 390 nm, což bylo způsobeno specifickou interakcí mezi chromoforem a matricí v interkalovaném vzorku. Spektrofotometrickou analýzou bylo zjištěno, že hydrotalcit chrání ferulovou kyselinu před degradací kvůli ozáření a potenciálně zlepšuje její ochranné vlastnosti v oblasti kolem 300 nm.<sup>74</sup>



**Obr. 17:** Absorbční spektrum 1) hydrotalcit-ferulová kyselina, 2) kyselina ferulová, 3) směs kyselina ferulová-hydrotalcit-chlorid, 4) hydrotalcit-chlorid.<sup>74</sup>

Sloučeniny typu hydrotalcitu chránily kyselinu ferulovou, i když byly formulovány do voděodolných silikonových krémů, aby se zabránilo jejímu uvolnění z matrice.<sup>2</sup> Uvolňování léčivé látky bylo sledováno v různých médiích po dobu 8 hodin s využitím Petriho misek. Disoluční profily ukázaly, že volná kyselina ferulová se z krému

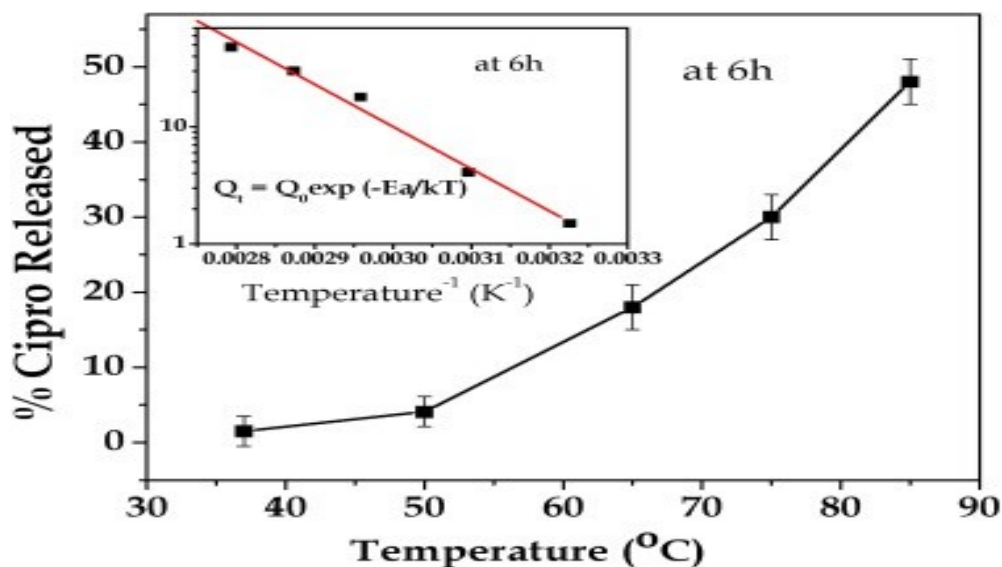
uvolnila téměř úplně po 2 hodinách. Toto chování lze vysvětlit tím, že použitá kyselina ferulová se nacházela v disociované formě ( $pK_a$  4,04), která se rychle rozptýlila ve vodném médiu. Naopak když byla kyselina ferulová interkalována v samotné matici, nebylo pozorováno žádné nebo jen velmi pomalé uvolňování z důvodu různého iontového složení média. Ve vodě nebylo pozorováno žádné významné uvolňování, v umělé mořské vodě (pH 8) se uvolnilo pouze 5 % kyseliny ferulové po 8 hodinách pravděpodobně z důvodu velmi pomalé difuze aniontů (hydrogenuhličitanové, síranové, chloridové) do hydrofobní vnější fáze krému. Ve fosfátovém pufru (pH 5,5) se uvolnilo 58 % kyseliny ferulové do 1 hodiny a 86 % po 6 hodinách, zatímco v umělé mořské vodě při pH 8 se uvolnilo 41 % kyseliny ferulové do 1 hodiny a 91 % po 6 hodinách. V obou médiích disoluční křivky vykazovaly výrazný počáteční burst efekt způsobený malým množstvím kyseliny ferulové adsorbované na povrchu matrice, a proto interkalovaný ferulát se více uvolňoval z vnější části krystalů. Získané výsledky prokázaly, že interkalovaná kyselina ferulová je účinně chráněna před degradací a interkalát lze využít v prostředcích pro ochranu kůže.<sup>74</sup>

Antihypertenziva kaptopril, lisinopril, enalapril a ramipril byly úspěšně interkalovány do struktury Zn-Al hydrotalcitu pomocí přímé srážecí reakce a aniontové výměny. Bylo pozorováno rozdílné uspořádání aniontů v mezivrstvích: enalapril a lisinopril byly uspořádány v jedné vrstvě, zatímco kaptopril a ramipril ve dvou vrstvách. Tento fakt měl vliv na tepelnou stabilitu a rychlost uvolňování. Termogravimetrická a diferenční termická analýza potvrdila, že enalapril a lisinopril měly vyšší tepelnou stabilitu ve srovnání s kaptoprilem a ramiprilem. Disoluční testy provedené při pH 4,25 a 7,45 ukázaly, že enalapril a lisinopril se uvolňovaly o něco déle (po 92 minutách se uvolnilo 81,3 % enalaprilu a 76,8 % lisinoprilu) ve srovnání s kaptoprilem a ramiprilem (po 62 minutách se uvolnilo 80,6 % kaptoprilu a 82,8 % ramiprilu za 72 minut). Všechny interkalační produkty vykazovaly prodloužené uvolňování ve srovnání s volnými formami léčiv. Lze říci, že antihypertenziva uspořádaná v jedné vrstvě vykazují menší odpudivé síly a mají silnější afinitu k vrstvám hydrotalcitu, a proto byla zvýšena jejich tepelná stabilita a také odolnost v kyselém prostředí.<sup>75</sup>

Antiparkinsonikum levodopa (L-dopa) je velmi nestabilní, snadno podléhá oxidaci, fotodegradaci, a racemizaci. Enantiomer D-dopa je toxický a užití racemické směsi může způsobit závažné nežádoucí účinky. Stabilita L-dopy byla významně zvýšena po interkalaci do struktury Mg-Al hydrotalcitu, přičemž bylo využito aniontové výměny za  $\text{NO}_3^-$  pod ochrannou dusíkovou atmosférou bez přístupu světla. Wei a spol. studovali účinky tří faktorů (sluneční záření, UV záření a tepelné zpracování) na optickou aktivitu L-dopy.<sup>76</sup> Rychlost racemizace se výrazně lišila před a po interkalaci. Během prvních 22 hodin po expozici slunečnímu záření se snížila specifická optická otáčivost L-dopy o 38,8 %, zatímco po interkalaci se snížila pouze o 5,9 %. Podobné výsledky byly získány i po ozáření UV světlem, kdy se výrazně snížila optická otáčivost L-dopy o 38,1 %, zatímco u interkalátu došlo jen k mírnému poklesu (méně než 4%) specifické optické otáčivosti. Zvýšená teplota měla také vliv na optickou otáčivost L-dopy. Před interkalací došlo ke snížení o 40,5 %, ale interkalát měl optickou otáčivost sniženou pouze o 11,2 %. Spektrometrie v ultrafialové a viditelné oblasti a hmotnostní spektrometrie potvrdily, že pokles optické otáčivosti je způsoben racemizací. Vypočtené výsledky naznačily, že v pevném stavu se L-dopa podrobuje racemizaci přes enol vzniklý přenosem vodíku z chirálního atomu uhlíku ke karboxylátové skupině. Po interkalaci do struktury Mg-Al hydrotalcitu se karboxylátová skupina L-dopy zapojuje do silných interakcí s vrstvami hydrotalcitu. L-dopa se k hydroxidovým vrstvám váže vodíkovými můstky přes karboxylovou skupinu, která tak už dále nemůže fungovat jako akceptor vodíku. Interkalace chirálních sloučenin do struktury podvojných vrstevnatých hydroxidů tak může zabránit jejich racemizaci. V simulované střevní tekutině o pH 6,4 a 7,6 se prokázalo prodloužené uvolňování L-dopy z pevné fáze.<sup>76</sup>

Ciprofloxacin patří mezi perorální fluorochinolony 3. generace se širokým antibakteriálním spektrem. Je účinný proti většině grampozitivním a gramnegativním mikroorganismům. Rivera a spol. zkoušeli interkalovat zmíněné antibiotikum do mezivrstev fluorohektoritu pro potenciální využití teplotně aktivovaného řízeného systému uvolňování léčiva. Rentgenová difrakční analýza potvrdila úspěšnou interkalaci ciprofloxacinu do mezivrstev fluorohektoritu. Disoluční testy v simulované žaludeční tekutině ukázaly, že jíl podporuje pomalé uvolňování ciprofloxacinu, které

se zvyšuje s rostoucí teplotou a časem. Při teplotě 37 °C se uvolnilo přibližně 10 % léčiva, zatímco při teplotě 65 °C se uvolnilo 25 % léčiva během 10 hodin. Na obrázku 18 můžeme pozorovat jasné zvýšení sklonu křivky se zvyšující se teplotou. Při teplotě 85 °C se uvolnilo maximální množství ciprofloxacinu (50 %). Výsledky tedy naznačily, že uvolňování antibiotika z kompozitu je teplotně řízené.<sup>77</sup>



**Obr. 18:** Množství uvolněného ciprofloxacinu z kompozitu fluorohektorit-ciprofloxacin při různých teplotách v simulované žaludeční tekutině.<sup>77</sup>

## 6.2 Přípravky založené na vzniku komplexů

Vhodnou úpravou některých jílových minerálů např. smektitů lze vytvořit produkty schopné reakce s organickými látkami za vzniku tzv. organo-jílových komplexů. Běžně se jílové částice dispergují ve vodných roztocích léčiv, disperze se nechají ustanovit do rovnováhy po vhodné dobu, a nakonec se pevná fáze oddělí a usuší. Pro špatně rozpustné molekuly se komplexy připravují společným mletím jílu a léčiva nebo jejich uvedením do styku při teplotě tání léčiva. Aguzzi a další se ve svých studiích zabývali vlivem aplikované metody na dispergaci jílu a časovou rovnováhu na obsah léčivé látky v smektitových suspenzích. Zjistili, že pro zvýšení množství léčiva ve smektitových částicích byl rozhodující čas.<sup>50</sup>

Třídy jílových minerálů (včetně smektitů, kaolinitu a vláknitých minerálů) mohou být použity v systémech s prodlouženým uvolňováním léčiv. Nejčastěji používané substráty jsou smektity, protože mají vysokou kationtově výměnnou kapacitu a jsou schopné zachytit velké množství léčiv. Jíly v komplexech zlepšují stabilitu, rozpustnost, permeabilitu a biologickou dostupnost léčiv.<sup>50</sup>

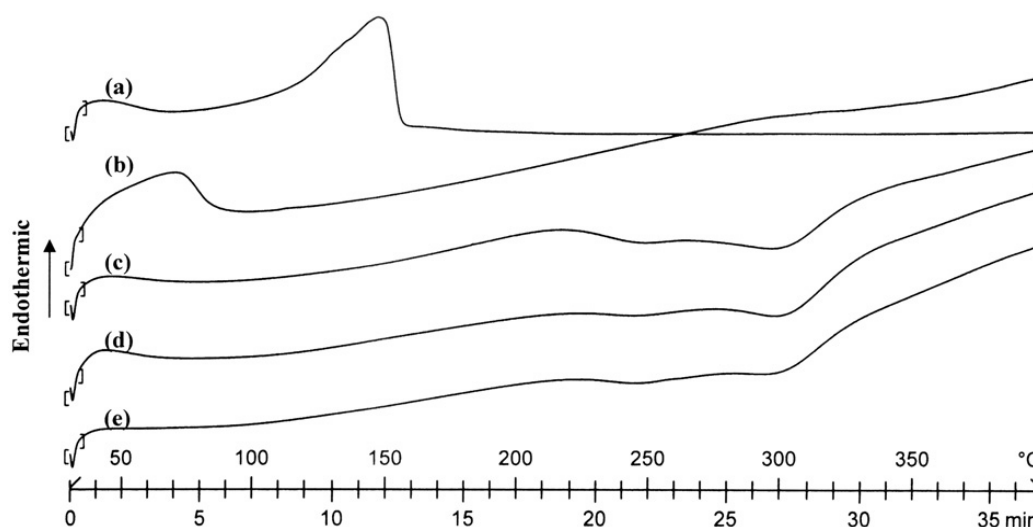
Kouření představuje hlavní příčinu závažných zdravotních problémů na celém světě a odvykání kouření může výrazně zlepšit kvalitu života. Tabákové výrobky obsahují vysoce návykovou látku nazývanou nikotin. Jedná se o rostlinný alkaloid obsažený v rostlinách tabáku, jehož chemický vzorec je: (S)-3-(1-methyl-2-pyrrolidin)pyridin. Nikotin, agonista nikotinových receptorů v centrálním nervovém systému, v gangliích a v neuromuskulární ploténce, má výrazné účinky na CNS, gastrointestinální a kardiovaskulární systém. Dobře se rozpouští ve vodě i v hydrofobních rozpouštědlech, snadno se vstřebává kůží, sliznicí v nosu, v ústech a plicích.<sup>78,79</sup> Náhlé ukončení pravidelného užívání tabákových výrobků způsobuje abstinенční příznaky. Mezi hlavní abstinенční příznaky patří bažení, silná touha po cigaretě (craving), podrážděnost, úzkost, poruchy spánku a neschopnost se soustředit.<sup>80</sup>

Náhradní nikotinová terapie je běžně dostupná v lékárnách ve formě volně prodejných žvýkaček, náplastí, inhalátorů a speciálních nikotinových tablet, které se dávají pod jazyk, kde se rozpustí. Nikotin jako těkavá látka je velmi nestabilní a snadno podléhá oxidaci. K zabránění odpařování a ke zlepšení stability by mohl být adsorbován na celulosový prášek a katexové pryskyřice. Katexové pryskyřice se používají jako nosiče léčiv pro nikotinové žvýkačky.<sup>78</sup>

Komplexy nikotinu a křemičitanu hořečnato-hlinitého (směs montmorillonitu a saponitu) snižují odpařování léčiv, zvyšují stabilitu nikotinu při vysoké teplotě a zajišťují prodloužené uvolňování léčiva po nasálním podání. Komplexy byly vytvořeny nejen pomocí elektrostatické interakce, vodíkové vazby a vodíkových můstků, ale také prostřednictvím iontové výměny závislé na pH media. Na křivce diferenční skenovací kalorimetrie (DCS) nikotinu je vidět široký endotermický pík při 147 °C, který je způsoben odpařováním nikotinu (Obr. 19 a). Na DCS křivce MAS (Obr. 20 b) vidíme endotermický pík při teplotě 70 °C způsobený dehydratací volných

zbytků vody a na křivce c, d endotermní pík při 300 °C je zapříčiněn rozkladem adsorbovaného a interkalovaného nikotinu v křemičitanu hořečnatu-hlinitém.<sup>79</sup>

Disoluční testy ukázaly, že uvolňování nikotinu se zvyšuje se stoupající hodnotou pH media. Při pH 4 a 7 vykazují komplexy vyšší tepelnou stabilitu než komplex připravený při pH 10. V deionizované vodě se z komplexu uvolnilo méně než 60 % nikotinu po 360 minutách. Ve fosfátovém pufru o pH 6 byl v počáteční fázi zaznamenán burst efekt a v čase se uvolňování nikotinu zpomalovalo.<sup>79</sup>

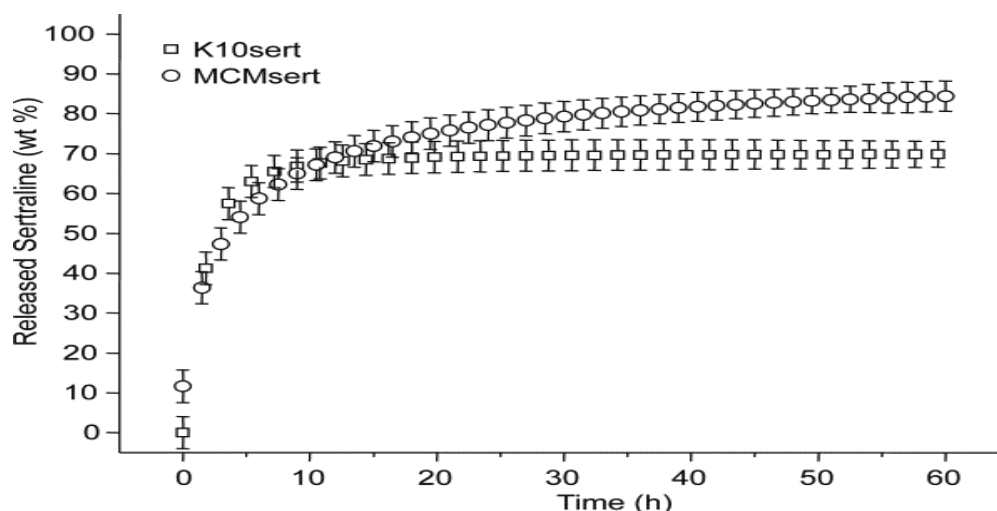


**Obr. 19:** DSC křivky a) nikotinu, b) MAS, c) komplex nikotin-MAS připravený při pH 4, d) při pH 7, e) při pH 10.<sup>79</sup>

Sertralin, selektivní inhibitor zpětného vychytávání serotoninu patří mezi antidepressiva. Indikuje se perorálně k léčbě deprese, obsedantně-kompulzivní poruchy, panické poruchy, premenstruační dysforické poruchy, posttraumatické stresové poruchy a sociální úzkostné poruchy.<sup>81</sup> Jako hostitelské struktury pro interkalaci sertralinu byly vybrány dva různé porézní materiály – montmorillonit-K10 a MCM-41. Mezoporézní molekulové síto MCM-41 (zkratka MCM se vysvětluje jako „Mobil Composition of Matter“) je tvořeno rovnoběžnými kanály, které mají přibližně šestiúhelníkový průřez a jsou uspořádané do hexagonální struktury. Tento materiál má mnoho atraktivních vlastností zahrnující mezoporézní strukturu, velkou povrchovou

plochu, úzkou distribuci velikosti pórů a dobře definované povrchové vlastnosti. Nachází využití jako katalyzátor nebo nosič katalyzátorů.<sup>82</sup>

Sertralin má méně kardiovaskulárních a anticholinergních nežádoucích účinků než jiná tricyklická antidepresiva, ale způsobuje nepříjemné účinky na gastrointestinální trakt (např. nevolnost, průjem, zácpa, dyspepsie, bolest břicha).<sup>81</sup> Jeho interkalací do montmorillonitu a do křemičitého mezoporézního syntetického materiálu vykazovaly výsledné komplexy velmi odlišné profily uvolňování z důvodu různých mechanismů interakce. Disoluční křivky (teplota  $37 \pm 0,1$  °C, simulovaná tělní tekutina o pH 1 a 7,4) ukázaly, že do 60 hodin se ze žádného materiálu neuvolnilo léčivo úplně. Z komplexu K10-sertralin se uvolnilo méně než 70–80 % léčiva (Obr. 20) z důvodu existence elektrostatických interakcí mezi protonovanými amino skupinami kationtů sertralinu a aniontovými skupinami montmorillonitu. V případě vzorku MCM-sertralin dochází k interakci prostřednictvím vodíkové vazby léčiva a silanovými skupinami na povrchu MCM-41. Rychlejší liberace sertralinu z montmorillonitu-K10 nosiče ve srovnání s MCM-41 nosičem je dána slabšími interakcemi mezi léčivem a jílovým minerálem. Rychlejší profil uvolňování je důležitý v situacích, kdy je potřeba dosáhnout vysoké koncentrace sertralinu v krátkém časovém období, naopak prodloužené uvolňování sertralinu z MCM nosiče umožňuje udržet stabilní plazmatické koncentrace po určitou dobu a snížit frekvenci dávkování.<sup>82</sup>



**Obr. 20:** Profily uvolňování kompozitních materiálů při 37 °C v simulované tělní tekutině.<sup>82</sup>

Nesteroidní antiflogistikum a analgetikum indomethacin je prakticky ve vodě nerozpustné léčivo. Vytvořením komplexu se smektity lze zlepšit jeho stabilitu a permeabilitu do kůže v kataplazmě. Testem propustnosti kůže u krys bylo zjištěno, že propustnost indomethacinu v kataplazmě byla nízká, ale mohla být zvýšena přidáním smektitového jílu. V testu vyvinutém Windheuserem byly připraveny tři vzorky se stejným množstvím indomethacinu. Vzorek A obsahoval pouze indomethacin, vzorek B obsahoval směs indomethacinu a smektitu dispergovanou ve vodě a vzorek C komplex indomethacin – smektit. Před měřením propustnosti kůže byly vzorky centrifugovány a supernatanty byly použity jako roztoky. Experimentálně bylo zjištěno, že vzorky A i B měly téměř stejnou propustnost, ale vzorek C vykazoval významně vyšší propustnost kůží. Vytvořením komplexu se indomethacin stává téměř 3krát rozpustnější a zlepšuje se permeabilita kůží. Zjistilo se také, že čím větší je hustota povrchu hydroxylových skupin, tím vyšší je rozpustnost indomethacinu v komplexu. Zdá se tedy, že při tvorbě komplexu a ve stabilitě amorfní formy indomethacinu hraje důležitou roli povrchová vodíková vazba mezi léčivem a jílem. Komplexací se zvýšila jak biologická dostupnost, tak transdermální účinnost indomethacinu.<sup>83</sup>

Rozpustnost těžce rozpustného antimykotika griseofulvinu lze zvýšit tvorbou komplexu s bobtnavým minerálem hektoritem. Zlepšení rozpustnosti záviselo na hmotnostním poměru léčiva a minerálu v komplexu. Ve vzorcích, které obsahovaly méně než 5 % hmotnostního podílu, se homogenně rozpustilo téměř 100 % přidaného léčiva. Komplexy byly připraveny za použití acetonu, ve kterém se rozpustilo léčivo i nosič („solvent method“) a rozpouštědlo se potom odpařilo. Zvýšená rozpustnost antimykotika v komplexu je způsobena jeho přeměnou z krystalického do amorfního stavu řízenou krystalizací a také zmenšením jeho částic, které je založené na silné interakci mezi léčivem a jílem. Mechanickou mikronizací lze získat co nejmenší krystaly s vysokým specifickým povrchem, které umožní rychlejší rozpouštění léčiva. Ke zvýšení rozpustnosti lze také využít přípravu disperze v pevné fázi. Princip spočívá v tom, že účinná látka je dispergována v prostředí pomocné látky nejčastěji dobře rozpustného polymeru, jako je povidon, polyethylenglykol nebo hydrogenovaný



sojový lecithin. Nicméně, rozpustnost těchto tuhých disperzí časem rychle klesá v důsledku růstu krystalů, a proto je jejich rozpustnost v ustáleném stavu nižší než v případě tvorby ireverzibilního komplexu. Koncentrace rozpuštěného griseofulvinu v komplexu se udržuje konstantní nejméně po dobu jednoho týdne. Disoluční testy prokázaly, že uvolňování griseofulvinu z komplexu je řízené a komplexací s jílovým minerálem se docílilo vyšší biologické dostupnosti léčiva.<sup>84</sup>

Příkladem organicky modifikovaného minerálu jsou aminojíly (hořečnaté fylosilikáty), které je možné připravit za laboratorní teploty reakcí chloridu hořečnatého s 3-aminopropyltriethoxysilanem v prostředí ethanolu. Yang a spol. syntetizovali komplex telmisartan – aminojíl s cílem zlepšit rozpustnost léčiva, jenž je výrazně závislá na pH.<sup>85</sup> Komplex byl připraven koprecipitační reakcí s vysokou enkapsulační účinností. V přítomnosti aminojílu a léčiva dochází k elektrostatické interakci mezi aminopropylovou skupinou a negativně nabitým léčivem. Telmisartan je antagonist receptorů pro angiotenzin II a je indikován k terapii hypertenze. V rámci biofarmaceutického klasifikačního systému patří do II. třídy – vyznačuje se nízkou rozpustností a vysokou prostupností. Nízká rozpustnost je příčinou jeho špatné biologické dostupnosti. Telmisartan se dobře rozpouští v silně kyselém nebo zásaditém prostředí. Volný telmisartan vykazoval rychlou a úplnou disoluci při pH 1,2 během 15 minut, zatímco při vyšších hodnotách pH byla disoluce zanedbatelná. Disoluční zkouška naznačila, že tvorbou komplexu se výrazně zlepšuje uvolňování telmisartanu při vyšších hodnotách pH. Při pH 1,2 se z komplexu uvolnilo 75 % a při pH 4 a 6,8 100 % léčiva během 2 hodin. Na zvýšeném uvolňování léčiva se podílejí dva hlavní faktory, jako je změna pH mikroprostředí a také změna krystalické formy léčiva na amorfni, která je více rozpustná. Rozpustnost závislá na pH může vést k neúplné absorpci telmisartanu. Farmakokinetické studie ukázaly, že maximální plazmatická koncentrace a hodnota plochy pod křivkou se zvýšily přibližně 5 až 8krát, když byl telmisartan podáván ve formě komplexu. Kromě toho byla pozorována rychlejší absorpce a čas nutný k dosažení maximální koncentrace se snížil ze 3 hodin na 1,17 h. Výsledky naznačily, že aminojíl může být použitelný pro zlepšení rozpustnosti telmisartanu v trávicím traktu a využít pro zvýšení jeho biologické dostupnosti.<sup>85</sup>

Kaolinit může vytvářet s organickými molekulami jako je močovina, octan draselný, hydrazin, dimethylsulfoxid organokomplexy. Polární dimethylsulfoxid tvoří vodíkové vazby s povrchovou hydroxylovou skupinou a kyslíkovým kationtem jílového minerálu. Pomocí termální analýzy, rentgenové práškové difrakce a infračervené spektroskopie se studovalo tepelné chování komplexu kaolinitu s dimethylsulfoxidem. Termogravimetrie a DSC prokázaly, že komplex je stabilní při teplotě 130 °C. Malé organické molekuly interkalované do kaolinitu mohou být použity jako prekurzory pro přípravu polymerních kompozitů.<sup>86</sup>

### **6.3 Hydratační systémy s prodlouženým uvolňováním**

Velké množství smektitů může být použito v tabletách s prodlouženým uvolňováním. Tato skupina minerálů působí jako rozvolňovadla, protože vykazují dobré hydrofilní a bobtnací vlastnosti. Nicméně vysoká koncentrace jílu zabraňuje rozpadu tablet rychlou hydratací silikátů a tím se zabrání průniku vlhkosti do tablet. McGinity a Harris ve svých studiích připravovali tablety s prodlouženým uvolňováním přímým lisováním sulfathiazolu sodného a křemičitanu hořečnato-hlinitého (30 %). Disoluční testy ukázaly, že tvrdost tablet má zanedbatelný vliv na uvolňování léčiva z tablet. V průběhu disoluce jíl pomalu bobtná a vytváří gelovou vrstvu kolem matrice. Vyšší rychlost míchání, tření mezi disolučním košíčkem a odstranění gelové bariéry kolem tablety vedlo k rychlejšímu rozpouštění sulfonamidu. Zároveň bylo pozorováno, že se sulfonamid rychleji uvolňoval v deionizované vodě z důvodu snadnější hydratace než ve zředěné kyselině.<sup>50</sup>

### **6.4 Částicové systémy**

Částicové systémy (mikročástice, nanočástice a pelety), které představují perspektivní typ lékové formy, se využívají ke všem typům řízeného uvolňování léčivých látek a některé z nich také k jejich cílené biodistribuci. Patří k násobným lékovým formám, u kterých jednu dávku léčivé látky tvoří větší počet částic. Zavedením do terapeutické praxe přispěly ke zvýšení bezpečnosti a účinnosti farmakoterapie.<sup>87</sup> Mikročástice jsou

pevné částice přibližně kulovitěho tvaru s velikostí v řádech jednotek až stovek  $\mu\text{m}$ . Rozlišují se mikrotobolky, které se vyznačují jádrem s léčivou látkou a obalem a mikrosféry, které mají matricový charakter s léčivou látkou dispergovanou rovnoměrně v celé částici. Ve farmacii je lze využít k maskování nepříjemné chuti léčiv, k ochraně léčiva před nežádoucími vlivy okolního prostředí nebo ke stabilizaci citlivých léčivých látek. Nejdůležitější vlastností je pak možnost řízeného uvolňování léčiva.<sup>46</sup>

Nanočástice jsou lékové formy s velikostí 1 až 1000 nm. Podle stavby se mohou dělit na nanosféry a nanotobolky (od mikročástic se odlišují pouze velikostí), ale nověji se k nim řadí celá řada dalších typů jako jsou lipozomy, polymerní micely, dendrimery a další. Připravují se polymerizací nebo z předem vytvořených polymerů, samovolným formováním nebo synteticky. Mohou se jako léčivé mininosiče cíleně usměrnit do orgánů, tkání nebo buněk nemocných částí těla, které zůstávají jiným lékovým formám nedostupné. Jejich využití je především v oblasti farmakoterapie nádorových onemocnění.<sup>87</sup>

Minerály kaolinit a halloysit byly použity k výrobě mikroporézních pelet jako nové systémy s prodlouženým uvolňováním.<sup>50</sup> Blokátor kalciového kanálu diltiazem hydrochlorid je pro krátký biologický poločas vhodnou léčivou látkou pro formulaci do lékové formy s prodlouženým uvolňováním. Indikuje se k léčbě hypertenze nebo anginy pectoris. Prodloužený účinek zabezpečuje porézní vnitřní struktura a speciální technologický postup zpracování extruze a sféronizace nebo kryopeletizace. Proces extruze/sféronizace se skládá z několika kroků. Nejprve se smíchají léčivé a pomocné látky, aby vznikla stejnorodá směs. Po vlhčení a hnětění následuje přeměna v plastickou hmotu, která se v extruderu protlačuje děrovanou přepážkou za vzniku provazců. Rotačním pohybem ve sféronizeru se provazce rozdělují na malé segmenty, které se odstředivou silou zaoblují v kuličky a suší. Druhý technologický postup zahrnuje zmrazení kapiček vodných roztoků nebo suspenze a výsledné zmražené pelety se lyofilizují, aby se získala porézní peleta.<sup>88,89</sup>

Zjistilo se, že rychlost uvolňování léčiva byla ovlivněna velikostí pelet a jejich distribucí, pórovitostí a elektrostatickými interakcemi mezi povrchem pelet a léčivem.

Výsledné studie také ukázaly, že rychlost uvolňování závisí na obsaženém jílovém minerálu. Pelety obsahující halloysit vykazovaly pomalejší uvolňování léčiva než pelety s obsaženým kaolinem. Rozdíl byl způsoben mikrotubulární strukturou halloysitu, který vytvořil složitější matici uvnitř pelet.<sup>88</sup>

Price a spol. použili pro enkapsulaci do halloysitových tubulů antibiotikum oxytetracyklin chlorid, vasodilatátor khellin a důležitý koenzym v mnoha biochemických procesech nikotinamidadenindinukleotid.<sup>90</sup> Mikročasticové lékové formy s antibiotikem byly připraveny jeho dispergováním v alkoholu nebo ve vodě a následným odstraněním vysušením. Snadno rozpustný oxytetracyklin vykazoval rychlé uvolňování, ale bylo pozorováno, že obalením halloysitu kompatibilním polymerem epoxy Quitol 651 bylo docíleno zpomalení disoluce a burst efekt se snížil z 20 % na 5 %. Před enkapsulací hydrofobního khellinu bylo nutné halloysit vhodně upravit. Halloysit se zahříval s ethylenglykolem při 100 °C a volný khellin se navázal v roztaveném stavu a potom se nechal v jílovém minerálu ztuhnout. Jak bylo očekáváno z mikročasticové lékové formy se khellin uvolňoval velmi pomalu z důvodu nízké rozpustnosti ve vodě. Pro zachycení nikotinamidadenindinukleotidu bylo nutné do roztoku přidat povidon, čímž se zvýšila viskozita a enkapsulační účinnost. Disoluční profil vykazoval prodloužené uvolňování po dobu 12 hodin. Je tedy zřejmé, že vhodnou úpravou halloysitových mikrotubulů můžeme do jejich struktury navázat jak hydrofilní, tak hydrofobní léčiva a dosáhnout prodlouženého nebo zpomaleného uvolňování léčiv.<sup>90</sup>

Ranitidin je léčivá látka patřící do skupiny léčiv známé jako antagonisté histaminových H<sub>2</sub> receptorů, které snižují sekreci žaludeční kyseliny. Používá se k léčbě žaludečních a dvanáctíkových vředů, Zolliger-Ellisonova syndromu a refluxní ezofagitidy.<sup>91</sup> Ranitidin je dobře rozpustný ve vodě a po perorálním podání se poměrně rychle vstřebává. Jeho perorální dávky jsou příliš vysoké, většinou se podává 150 mg dvakrát denně nebo 300 mg jednou denně. Joshi a spol. připravili iontově výměnnou reakcí hybridní materiál MMT-ranitidin hydrochlorid, který byl ještě potažen kationtovým polymerem Eudragitem E 100.<sup>92</sup> Enkapsulační účinnost obaleného

kompozitu byla výrazně snížena. Mikročasticová léková forma s ranitidinem byla připravena metodou odpaření rozpouštědla za vzniku emulze olej ve vodě. Ke stanovení uvolňování léčivé látky se použil digitální disoluční přístroj z Indie (*digital dissolution test apparatus*). V simulované žaludeční tekutině o pH 1,2 se z kompozitu MMT-ranitidin hydrochlorid (vzorek N2) uvolnilo 51 % léčiva po 720 minutách, ale k úplnému uvolnění nedošlo v důsledku silné interakce mezi molekulami ranitidinu a povrchem MMT. Bylo pozorováno, že po přidání Eudragitu E 100 do disolučního média se zvýšilo množství uvolněného léčiva na 58 %. U dalších obalených hybridních systémů (vzorky N4, N5 a N6) se množství uvolněného léčiva zvýšilo na 64 %, 85 % a 90 % ve srovnání s 51 % pro neobalený kompozit. Během prvních 120 minut všechny vzorky vykazovaly podobné disoluční profily, ale následně se u potažených hybridů výrazně zvýšilo množství uvolněného ranitidinu. Z výsledků vyplynulo, že montmorillonit představuje vhodný nosič pro ranitidin. Uvolňování ranitidinu je založeno na principu řízené difuze a obalený kompozit MMT-ranitidin může být dávkován ve formě tablet s řízeným uvolňováním léčiva.<sup>92</sup>

## 6.5 Jílové nanokompozity

Mezi nejvýznamnější produkty, které využívají jílové minerály, patří polymerní nanokompozitní materiály.<sup>7</sup> Kompozitní materiál je složen z více složek, které se navzájem doplňují a společně vytvářejí fyzikální vlastnosti výsledného produktu. Úlohou nanočástic jílových minerálů v polymerní matici je vyztužení a zvýšení modulu pevnosti výsledného polymeru. Polymerní nanokompozit s jílovým minerálem je složen z jílových částic, které jsou interkalovány polymerními řetězci a obaleny polymerní maticí. Nanokompozitní materiály obsahující interkalované jílové částice vykazují řadu dalších významných vlastností, např. zvýšení pevnosti, tvrdosti, pružnosti a tepelné stability.<sup>93</sup> Stabilita disperzí je jedním s důležitých faktorů pro nosiče léčiv, protože hraje klíčovou úlohu při absorpci a biologické dostupnosti. Za fyziologických podmínek jsou jílové disperze nestabilní z důvodu vysoké koncentrace solí a přítomnosti polyektrolytů. V roztoku obsahující ionty mají koloidní disperze jílových částic sklon k flokulaci a ke srážení. Přidání polymerů k jílům zvyšuje jejich stabilitu. Kompozitní materiály zlepšují rozpustnost léčiv, maskují nepříjemnou chuť,

zvyšují bioadhezi a nacházejí uplatnění také v lékových formách s řízeným uvolňováním léčiv.<sup>94</sup>

Polyuretany a polyuretanové nanokompozity mohou být použity k řízenému uvolňování léčiv. Použití očních kapek v léčbě onemocnění zadního segmentu oka je obvykle neúčinné díky ochranným očním bariérám neproniká dostatečná dávka léčiva do oka. Jako alternativní možnost se zkoumalo použití očních implantátů.<sup>95</sup> Silva a další připravili oční implantát tvořený polyuretanem, nanočásticemi montmorillonitu a dexamethasonem acetátem pro farmakoterapii nitroočního zánětu uveitidy.<sup>96</sup> Biodegradovatelné polyuretanové kompozity obsahující jílový minerál byly získány oddělováním jednotlivých vrstev MMT ve vodné polyurethanové disperzi. Rentgenová difrakční analýza naznačila, že začleněním dexamethasonu do kompozitu se nenaruší morfologie polymeru, ale MMT může vézt k narušení procesu oddělování fází mezi tvrdými a měkkými segmenty polyuretanu. Dobře rozložený MMT v polyuretanovém kompozitu hraje důležitou roli jako rezervoár a transportér léčivé látky na místo účinku a může významně přispět ke zvýšení rozpustnosti léčiva. Ke stanovení uvolňování léčivé látky se použila metoda s průtokovou celou. Při disoluci je důležité zachování „sink“ podmínek. Americký lékopis doporučuje, aby maximální koncentrace léčivé látky v disolučním médiu byla nejméně třikrát nižší než koncentrace jejího nasyceného roztoku. Disoluční test ve fosfátovém pufru (pH 7,4) ukázal, že nanočástice jílového minerálu zvyšují rychlost uvolňování dexamethasonu, protože částice mají hydrofilní povrch, který zvyšuje absorpci vody a urychluje hydrolýzu polymeru. Během prvních 10 týdnů bylo z polyuretanu uvolněno asi 18 % léčiva a z kompozitu polyurethan-MMT 29 % léčiva. Mezi 10. a 20. týdnem se uvolnilo 70 % a 85 % léčiva. V první fázi probíhalo uvolňování dexamethasonu pomalu mechanismem difúze, ale ve druhé fázi byla rychlost uvolňování značně zvýšena z důvodu degradace esterových vazeb polyuretanu. Během 46 týdnů se uvolnilo téměř 100 % léčiva.<sup>96</sup>

Krátkodobé studium biokompability polyuretanového nanokompozitu u podkožního vaziva myši ukázalo, že byla pozorována jen slabá a přechodná zánětlivá odpověď, ale po dvou týdnech se výrazně snížil počet polymorfonukleárů a dalších zánětlivých

buněk. Výsledky naznačily, že oční implantát obsahující polyuretan a částice montmorillonitu zabezpečuje prodloužené uvolňování dexamethasonu.<sup>96</sup>

Koprecipitační reakcí byla inkorporována do struktury anorganických nosičů typu podvojných vrstevnatých hydroxidů (LDHs) ursodeoxycholová kyselina (UDCA).<sup>97</sup> Za účelem zvýšení rychlosti disoluce špatně rozpustné ursodeoxycholové kyseliny byl dále systém potažen aniontovým polymerem Eudragitem S 100. Infračervená spektrometrie s Fourierovou transformací ukázaly, že molekuly léčiva byly dobře stabilizovány v mezivrství LDHs prostřednictvím elektrostatické interakce. Disoluční testy provedené v simulované žaludeční tekutině (pH 1,2) prokázaly, že volná ursodeoxycholová kyselina se ze všech vzorků téměř neuvolnila vzhledem k její špatné rozpustnosti při nízkém pH. U kompozitního materiálu, který byl potažený Eudragitem S 100 byla disoluce léčiva potlačena, protože polymer funguje jako difúzní bariéra a nerozpouští se při nízké hodnotě pH. Teprve v prostředí o pH 6,8 se z kompozitu UDCA-LDHs uvolnilo 24,6 % léčiva po 2 hodinách a z Eudragitem S 100 potaženého systému se uvolnilo 60,2 % léčiva. Aniontový polymer Eudragit S 100 se dobře rozpouští v neutrálním pH, úspěšně nahrazuje interkalované molekuly UDCA a také zvětšuje mezirovinnou vzdálenost LDHs a usnadňuje difúzi molekul ursodeoxycholové kyseliny. U provedené zrychlené stabilitní zkoušky, při které se na volné léčivo i na kompozitní systém působilo teplotou 40 °C a 75 % relativní vlhkostí po dobu 6 měsíců nebyla pozorována téměř žádná změna v degradaci léčiva. Z výsledků vyplývá, že disoluční profil se u kompozitního materiálu obaleného Eudragitem S 100 zvýšil na trojnásobek a došlo ke zlepšení stability a biologické dostupnosti kyseliny ursodeoxycholové.<sup>97</sup>

Nanokompozity složené z bentonitu a polyesterpolyol akrylátu byly připraveny fotopolymerací za účelem jejich použití pro mukoadhezivní lékové formy s řízeným uvolňováním léčiv. Důležitý krok v přípravě jílových nanokompozitů je modifikace nanoplniva. Bentonit byl modifikovaný dodecylaminem a k modifikaci byla využita ion-výměnná reakce, ve které byly ionty sodíku nahrazeny alkylamonnými ionty.

Rentgenová prášková difrakce a transmisní elektronová mikroskopie ukázaly, že většina silikátových vrstev byla interkalována do akrylátové matrice, jak prokázalo zvýšení mezirovinné vzdálenosti. Výsledky dále naznačily, že rovnovážná vlhkost, bobtnavost a *in vitro* degradace těchto nanokompozitů klesá s narůstajícím obsahem modifikovaného jílu. Hlavní roli zde hraje hydrofilita bentonitu, který se po modifikaci dodecylaminem se stává hydrofobní. Pro disoluční zkoušku byly vybrány dvě léčiva – sulfamethoxazol a diklofenak sodný. Rychlost liberace léčiv závisela především na jejich rozpustnosti a množství jílu v použitém kompozitu. Vyšší rychlost uvolňování obou léčiv byla pozorována v případě nižšího obsahu jílu. Ve fosfátovém pufru při pH 7,4 se z volného polyesterpolyol akrylátu uvolnilo 50 % sulfamethoxazolu a 60 % diklofenaku sodného. Z kompozitních filmů, které se skládaly z organicky modifikovaného bentonitu různých koncentrací (1,3 a 5 %) a polyesterpolyol akrylátu, se uvolnilo jen asi 25 až 35 % sulfamethoxazolu a 45 až 55 % diklofenaku sodného. Liberace sulfamethoxazolu probíhala pomaleji z důvodu špatné rozpustnosti ve vodném pufru. Ukázalo se, že uvolňování léčiv z mukoadhezivních filmů bylo bifázické, po počátečním burst efektu následovalo pomalé uvolňování na principu difúze.<sup>98</sup>

### 6.5.1 Kompozitní filmy na bázi jílu – polymer

Polymery patří mezi materiály, které nacházejí rozsáhlé použití v medicínských aplikacích. Měly by být biodegradovatelné a biokompatibilní. Polyvinylalkohol (PVA) je biodegradabilní a biokompatibilní syntetický polymer. Vzhledem k přítomnosti hydroxylových skupin v polymerním postranním řetězci je vysoce rozpustný ve vodě a má schopnost zesítním tvořit filmy nebo hydrogely. Často se aplikuje i v tkáňovém inženýrství a ve farmacii, kde se používá jako nosič léčiv s řízeným uvolňováním. V medicíně nachází uplatnění např. pro dialyzační membrány, umělé chrupavky nebo obvazové materiály na rány.<sup>99,100</sup>



Složené bionanokompozitní filmy z halloysitu a polyvinylalkoholu byly připraveny metodou míchání roztoku za použití síťovacího činidla glutaraldehydu.<sup>100</sup> Tyto kompozity mají potenciální využití jako nosiče buněk, takzvané skafoldy, které se implantují jako náhrady do poškozené tkáně (například chrupavky nebo zlomené kosti). Pro studie byla vybrána buněčná linie myších fibroblastů NIH 3T3 a osteoblastů MC3T3-E1, protože jsou hlavní složkou husté pojivové tkáně. Bylo prokázáno, že adherence buněk k povrchu materiálu ovlivňuje stupeň buněčné proliferace, migraci, diferenciaci a produkci extracelulární matrix. Nicméně buňky nepřilnou k povrchu přímo, ale prostřednictvím různých adhezních proteinů jako je fibronectin, laminin a vitronectin. Tyto důležité adhezní proteiny procházejí různými interakcemi mezi buňkami a povrchem biomateriálů. Na dominantním povrchu halloysitových nanotubulů buňky vykazovaly podstatně vyšší přilnavost než na čistých PVA filmech, zatímco PVA filmy vykazovaly vyšší stupeň osteoblastické proliferace ve srovnání s kompozitním materiálem. Nedostatečná adheze proteinů na PVA film v počáteční fázi kultivace může být způsobena vysoce polárními skupinami polyvinylalkoholu. Pro silnou adherenci buněk k povrchu materiálu a pro dobrý růst mají kompozitní materiály z halloysitu a polyvinylalkoholu potenciální využití v kostním inženýrství.<sup>13,100</sup>

Nanokompozitní materiál tvořený halloysitem, polymethylmethakrylátem a gentamicinem byl studován pro terapii kostních defektů.<sup>101</sup> Kostní cement je druhem polymeru, který ortopedi používají již více než šest desítek let. S jeho pomocí se jednotlivé části kloubních náhrad fixují ke kostem lidského těla. Kostní cement byl zpočátku používán při implantaci kloubních náhrad, následně pak i při léčbě zlomenin, operacích nádorů a perkutánních vertebroplastikách. Pokud obsahuje antibiotickou složku, zastává významnou funkci v ortopedii při operacích náhrady kyčelního nebo kolenního kloubu.<sup>102</sup>

Kostní cement vykazuje velmi dobrou přilnavost materiálu ke kostní tkáni. Adhezní síla mezi kompozitem a povrchem kosti byla testována na hovězí stehenní kosti pomocí tahové zkoušky. V kompozitním materiálu s vloženým gentamicinem (7,5 %) do halloysitových tubulů se výrazně zvýšila přilnavost k povrchu kosti v porovnání s

originálním vzorkem bez přidaných aditiv a vzorkem obsahujícím 1,5 % volného gentamicinu.<sup>101</sup>

Infekce kloubní náhrady představuje jednu z nejčastějších komplikací v ortopedii. Jednou z možností, jak zvýšit terapeutický potenciál, je profylaktické podávání antibiotik.<sup>102</sup> Smísením gentamicinu s metylmetakrylátem vzniká vynikající nosič antibiotika s výbornými vlastnostmi. Kostní cement, do kterého byl přidán na halloysitové tubuly interkalovaný gentamicin, inhiboval růst jak gramnegativních bakterií (*Escherichia coli*), tak grampozitivních bakterií (*Staphylococcus aureus*). Výsledné studie ukázaly, že uvolňováním antibiotika z kompozitního materiálu složeného z polymethylmethakrylátu a halloysitu, se snižuje bakteriální infekce, aniž by byla ohrožena mechanická pevnost implantátu. Pomalé uvolňování gentamicinu po dobu více než dvou týdnů zabezpečilo jeho vysokou protimikrobní aktivitu.<sup>101</sup>

### 6.5.2 Kompozitní hydrogely

Hydrogely tvoří hydrofilní trojrozměrné sítě, které jsou schopné absorbovat velké množství vody. Tyto materiály mohou být syntetizovány v reakci na řadu fyziologických podnětů přítomných v těle, jako je např. pH, iontová síla nebo teplota.<sup>3</sup> V biomedicínských a farmaceutických aplikacích jsou používány pro transport léčiv, peptidů a genů. V posledních letech se systémy s řízeným uvolňováním léčiv, jenž využívají mukoadhezivních nosičů léčiv, stávají stále důležitější, protože jejich schopností přilnout ke kůži a k povrchu sliznic dutiny ústní, se zvyšuje terapeutická účinnost.<sup>3,94</sup> Typické polymery, které byly použity jako mukoadhezivní nosiče léčiv zahrnují polyakrylovou kyselinu, polymethakrylovou kyselinu, hypromelosu a karboxymethylcelulosu.<sup>94</sup>

Lee a Chen (2004) ve své studii syntetizovali nanokompozitní hydrogely pro mukoadhezivní aplikace.<sup>103</sup> Hydrogely byly připraveny z kyseliny akrylové, poly(ethylenglykol) methyl ether akrylátu a k jejich interkalaci do struktury bentonitu byla využita fotopolymerační reakce. Gely vykazovaly zvýšený Youngův modul se zvyšujícím se obsahem bentonitu, zatímco adhezní síla se snížila. Po přidání bentonitu ke kompozitnímu materiálu se zvýšila pevnost a hustota zesílení gelů, což je

připisováno chemickému zesítnění, které se vytvořilo mezi gelovou matricí a disperzní fází bentonitu pomocí *in situ* polymerace. Hlavní adhezivní vlastnosti nebyly ovlivněny přidáním bentonitu do kompozitního materiálu, kyselinou akrylovou.<sup>103</sup> Bentonit má schopnost za přítomnosti vody formovat gel se záporným nábojem. Disolučními testy bylo zjištěno, že uvolňování léčiv z hydrogelů bylo ovlivněno různými faktory, zahrnující obsah bentonitu, náboj rozpuštěného léčiva a elektrostatické a repulzní interakce mezi gelem a léčivem. Náboje krystalové violeti a hydrogelu jsou různé, existuje mezi nimi elektrostatická přitažlivost, léčivo se silně váže na nanokompozitní gely, a proto je jeho uvolňování obtížné. Náboje fenolové červeně a hydrogelu jsou stejné, se zvyšujícím se obsahem bentonitu je uvolňování léčiva z gelu vyšší. Je to z důvodu existence repulsního náboje mezi rozpuštěnou látkou a gelem.<sup>103</sup>

## 7 Závěr

Tato diplomová práce se zabývá jílovými minerály, které se ve farmacii používají buď jako léčivé látky podávané perorálně nebo lokálně (laxativa, antidiarhoika, kožní onemocnění), nebo pomocné látky ve funkci plniv, stabilizátorů suspenzí a emulzí. Pozornost je také věnována struktuře, klasifikaci a specifickým vlastnostem. Mezi výhody využití jílových minerálů jako hostitelských struktur patří biokompatibilita, nízká cena a snadná dostupnost. Představují velmi perspektivní skupinu nosičů léčiv s širokými možnostmi průmyslových, farmaceutických a biologických aplikací. Interkalovaná léčiva jsou stabilnější ve srovnání s jejich volnou formou. Kromě použití v klasických lékových formách nacházejí uplatnění v transportních lékových systémech pro perorální, orální, lokální nebo transdermální podání. Polymerní nanokompozitní materiály obsahující jílové částice patří mezi nejvýznamnější produkty. Zlepšují adhezi, rozpustnost špatně rozpustných léčiv a tím přispívají k jejich vyšší biologické dostupnosti, maskují nepříjemnou chuť a umožňují řízené uvolňování léčiv. Závěrem lze konstatovat, že nanohybridní materiály na bázi jílových minerálů přispívají k vyšší účinnosti a bezpečnosti farmakoterapie.

## 8 Seznam použitých zkratek

HCl	kyselina chlorovodíková
pH	záporný dekadický logaritmus koncentrace oxoniových kationtů
MMT	montmorillonit
DNA	deoxyribonukleová kyselina
UV	ultrafialové
IBU	ibuprofen
pK <sub>a</sub>	záporný dekadický logaritmus disociační konstanty kyseliny
TM	timolol maleát
LA	laponit
CEC	kationtová výměnná kapacita
APZ	aripiprazol
AEA	polyvinylacetal diethylamino acetát
LDHs	podvojně vrstevnaté hydroxidy
DIK	diklofenak
DSC	diferenciální skenovací kalorimetrie
MCM-41	mezoporézní molekulové síto (Mobil Composition of Matter)
UDCA	kyselina ursodeoxycholová
PVA	polyvinylalkohol

## 9 Literatura

1. CARRETERO, M. I.: Clay minerals and their beneficial effects upon human health. A review. *Applied clay science*, 2002, 21(3-4), s. 155–163. ISSN 0169-1317.
2. DEL HOYO, C.: Layered double hydroxides and human health: An overview. *Applied clay science*, 2007, 36(1-3), s. 103–121. ISSN 0169-1317.
3. RODRIGUES, L. S., FIGUEIRAS, A., VEIGA, F., DE FREITAS, R. M., NUNES, L. C., DA SILVA FILHO, E. C., DA SILVA LEITE, C. M.: The systems containing clays and clay minerals from modified drug release. A review. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, 2013, 103, s. 642–651. ISSN 0927-7765.
4. LOPEZ GALINDO, A., VISERAS, C., CEREZO, P.: Compositional, technical and safety specifications of clays to be used as pharmaceutical and cosmetic products. *Applied clay science*, 2007, 36(1-3), s. 51–63. ISSN 0169-1317.
5. Kaolin drug interactions. [online]. [cit. 2017-03-01]. Dostupné z: <https://www.drugs.com/drug-interactions/kaolin-index.html?filter=2>
6. ŠUCHA V.: Íly v geologických procesoch. Univerzita Komenského Bratislava, 2001, s. 9–53. ISBN 80-223-1547-8.
7. VISERAS, C., CEREZO, P., SANCHEZ, R., SALCEDO, I., AGUZZI, C.: Current challenges in clay minerals for drug delivery. *Applied clay science*, 2010, 48(3), s. 291–295. ISSN 0169-1317.
8. CHOY, J. H., CHOI, S. J., OH, J. M., PARK, T.: Clay minerals and layered double hydroxides for novel biological applications. *Applied clay science*, 2007, 36(1-3), s. 122–132. ISSN 0169-1317.
9. WEISS, Z., KUŽVART, M.: Jílové minerály, jejich nanostruktura a využití. Praha: Karolinum, 2005, s. 1–37. ISBN 80-246-0868-5.

10. Multimediální studijní texty z mineralogie: Fylosilikáty. [online]. [cit. 2017-03-05]. Dostupné z: [http://mineralogie.sci.muni.cz/kap\\_7\\_13\\_fylosil/kap\\_7\\_13\\_fylosil.htm#7.13.1.5](http://mineralogie.sci.muni.cz/kap_7_13_fylosil/kap_7_13_fylosil.htm#7.13.1.5)
11. ONDREJČEK, P., SVAČINOVÁ, P., ŘEHULA, M., RABIŠKOVÁ, M.: Tradiční plniva tablet ve funkci nanonosičů léčivých látek. *Chemické listy*, 2013, 107 (11), s. 862–866. ISSN 0009-2770.
12. ROWE, R. C., SHESKEY, P. J., OWEN, S. C.: Handbook of pharmaceutical excipients, 5. vyd., *Pharmaceutical Press London*, 2006. ISBN 978-085-3696-186.
13. LIU, M., JIA, Z., JIA, D., ZHOU, C.: Recent advance in research on halloysite nanotubes-polymer nanocomposite. *Progress in polymer science*, 2014, 39(8), s. 1498–1525. ISSN 0079-6700.
14. KREJČOVÁ K., RABIŠKOVÁ M.: Nano – a mikrotubuly pro léčiva. *Chemické Listy*, 2008, 102, s. 35–39
15. GUIMARAES, L., ENYASHIN, A., SEIFERT, G., DUARTE, H.: Structural, electronic, and mechanical properties of single-walled halloysite nanotube models. *Journal of physical chemistry – Part C*, 2010, 114(26), s. 11358–11363. ISSN 1932-7447.
16. JOUSSEIN, E., PETIT, S., CHURCHMAN, J., THENG, B., RIGHI, D., DELVAUX, B.: Halloysite clay minerals – a review. *Clay minerals*, 2005, 40(4), s. 383–426. ISSN 0009-8558.
17. YUAN, P., TAN, D., ANNABI-BERGAYA, F.: Properties and applications of halloysite nanotubes: recent research advances and future prospects. *Applied clay science*, 2015, 112, s. 75–93. ISSN 0169-1317.

18. LVOV, Y., AEROV, A., FAKHRULLIN, R.: Clay nanotube encapsulation for functional biocomposites. *Advances in colloid and interface science*, 2014, 207, s. 189–198. ISSN 0001-8686.
19. KOMÁREK, P., RABIŠKOVÁ, M.: Technologie léků. 3. vyd. Praha: Galén., 2006, s. 148. ISBN 80-7262-423-7.
20. The mineral talc: uses, properties, photos. [online]. [cit. 2017-02-28]. Dostupné z: <http://geology.com/minerals/talc.shtml>
21. MURRAY, H. H.: Traditional and new applications for kaolin, smectite, and palygorskite: a general overview. *Applied clay science*, 2000, 17(5-6), s. 207–221. ISSN 0169-1317.
22. FARMER, V. C., ADAMS, M. J.: Synthetic imogolite: properties, synthesis, and possible applications. *Clay minerals*, 1983, 18(4), s. 459–472. ISSN 0009-8558.
23. TSUJIMOTO, Y., YOSHIDA, A., KOBAYASHI, M., ADACHI, Y.: Rheological behavior of dilute imogolite suspensions. *Colloids and surfaces. A, Physicochemical and engineering aspects*, 2013, 435, s. 109–114. ISSN 0927-7757.
24. MA, W., YAH, WO., OTSUKA, H., TAKAHARA, A.: Application of imogolite clay nanotubes in organic-inorganic nanohybrid materials. *Journal of materials chemistry*, 2012, 22(24), s. 11887–11892. ISSN 0959-9428.
25. JIRAVANICHANUN, N., YAMAMOTO, K., KATO, K., KIM, J., HORIUCHI, S., YAH, WO., OTSUKA, H., TAKAHARA, A.: Preparation and characterization of imogolite/DNA hybrid hydrogels. *Biomacromolecules*, 2012, 13(1), s. 276–281. ISSN 1525-7797.
26. ISABEL CARRETERO, M., POZO, M.: Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical industry. Part I. Excipients and medical applications. *Applied clay science*, 2009, 46(1), s. 73–80. ISSN 0169-1317.



27. VISERAS, C., AGUZZI, C., CEZERO, P., LOPEZ-GALINDO, A.: Uses of clay minerals in semisolid health care and therapeutic products. *Applied clay science* [online]. 2007, 36(1-3): s. 37–50. ISSN 0169-1317.
28. Smectite clays solid dosage forms. [online]. [cit. 2017-02-28]. Dostupné z: [http://15.www.vanderbiltminerals.com/ee\\_content/Documents/Technical/TDS\\_Smectite\\_Clays\\_Solid\\_Dosage\\_Forms\\_Web.pdf](http://15.www.vanderbiltminerals.com/ee_content/Documents/Technical/TDS_Smectite_Clays_Solid_Dosage_Forms_Web.pdf)
29. PORUBCAN, L., BORN, G., WHITE, J., HEM, S.: Interaction of Digoxin and montmorillonite: mechanism of adsorption and degradation. *Journal of pharmaceutical sciences*, 1979, 68(3), s. 358–361. ISSN 0022-3549.
30. VISERAS, C., MEETEN, G., LOPEZ-GALINDO, A.: Pharmaceutical grade phyllosilicate dispersions: the influence of shear history on floc structure. *International journal of pharmaceutics*, 1999, 182(1), s. 7–20. ISSN 0378-5173.
31. GELY. [online]. [cit. 2017-03-07]. Dostupné z: [http://147.33.74.135/knihy/uid\\_es-001/hesla/gel.html](http://147.33.74.135/knihy/uid_es-001/hesla/gel.html)
32. ABEND, S., LAGALY, G.: Sol-gel transitions of sodium montmorillonite dispersions. *Applied clay science*, 2000, 16(3-4): s. 201–227. ISSN 0169-1317.
33. ŠNEJDROVÁ, E.: Základy reologie kapalin. Přednášky a studijní materiály z farmaceutické technologie pro studenty 4. ročníku. [Přednášky a studijní materiály]. Hradec Králové 2017. Univerzita Karlova. Fakulta Farmaceutická.
34. ŘEHULA, M., DITTRICH, M., MUŽÍKOVÁ, J., et al.: Návod k základním praktickým cvičením z farmaceutické technologie. Praha: Karolinum, 2014, s. 51–53. ISBN: 978-80-246-2378-8.
35. Kaolin: making cosmetics. [online]. [cit. 2017-03-07]. Dostupné z: [http://www.makingcosmetics.com/Kaolin\\_p\\_293.html](http://www.makingcosmetics.com/Kaolin_p_293.html)

36. SINGERR, A., GALÁN, H. E.: Developments in palygorskite-sepiolite research: A new outlook on these nanomaterials. *Elsevier*, 2011, s. 313. ISBN: 978-0-444-536075.
37. Hectorite. [online]. [cit. 2017-02-07]. Dostupné z: <https://www.skinstore.com/beauty-center/ingredients/hectorite.list>
38. EMULZE. Vydavatelství VŠCHT Praha. [online]. [cit. 2017-02-07]. Dostupné z: [http://147.33.74.135/knihy/uid\\_es-001/hesla/emulze.html](http://147.33.74.135/knihy/uid_es-001/hesla/emulze.html)
39. ISABEL CARRETERO, M., POZO, M.: Clay and non-clay minerals in the pharmaceutical and cosmetic industries Part II. Active ingredients. *Applied clay science*, 2010, 47(3-4), s. 171–181. ISSN 0169-1317.
40. LÜLLMANN, H., MOHR, K., HEIN, L.: Barevný atlas farmakologie. Praha, Grada Publishing a. s., 2007, s. 168–170. ISBN: 978-80-247-3908-3.
41. LÜLLMANN, H., MOHR, K., WEHLING, M.: Farmakologie a toxikologie. 15. vyd., Praha, Grada Publishing a. s., 2004, s. 285. ISBN: 80-247-0836-1.
42. HUSSEIN, A., ABDUL H.: Efficacy of attapulgit clay as adsorbent for metronidazole drug overdose in vitro. *National Journal of Chemistry*, 2005, 20, s. 529–539.
43. SPC přípravku *SMECTA, 3G POR PLV SUS 10*. [online]. [cit. 2017-03-07]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0059940&tab=texts>
44. KIM, M., CHOI, G., ELZATAHRY, A., VINU, A., CHOY, Y., CHOY, J.: Review of Clay-drug Hybrid Materials for Biomedical Applications: Administration Routes. *Clays and Clay Minerals*, 2016, 64(2), s. 115–130. ISSN 0009-8604.
45. RABIŠKOVÁ M., FRIČOVÁ V.: Perorální formy s řízeným uvolňováním léčiv. *Praktické lékařství*, 2008, 4(4), s. 186–190. ISSN 1801-2434.

46. RABÍŠKOVÁ, M.: Principy řízeného uvolňování léčiv a částicové systémy. Přednášky a studijní materiály z farmaceutické technologie pro studenty 4. ročníku. [Přednášky a studijní materiály.] Hradec Králové 2015. Univerzita Karlova. Fakulta Farmaceutická.
47. KONWAR, R., AHMED. B.: Nanoparticle: an overview of preparation, characterization and application. *International research journal of pharmacy*, 2013, 4(4), s. 47–57. ISSN: 2230-8407.
48. RABÍŠKOVÁ M.: Částicové lékové formy. *Praktické lékařství*, 2005, 1, s. 29–30
49. JELÍNEK, L., et al.: Desalinační a separační metody v úpravě vody. *VŠCHT Praha* (1. vydání), 2009, s. 47–50 ISBN 978-80-7080-705-7.
50. AGUZZI, C., CEZERO, P., VISERAS, C., CARAMELLA, C.: Use of clays as drug delivery systems: possibilities and limitations. *Applied clay science*, 2007, 36(1-3), s. 22–36. ISSN 0169-1317.
51. PARK, J. K., CHOY, Y., OH, J. M., KIM, J. Y., HWANG, S. J., CHOY, J. H.: Controlled release of donepezil intercalated in smectite clays. *International journal of pharmaceutics*, 2008, 359(1-2), s. 198–204. ISSN 0378-5173.
52. ZHENG, J. P., LUAN, L., WANG, H. Y., XI, L. F., YAO, K. D.: Study on ibuprofen/montmorillonite intercalation composites as drug release system. *Applied clay science*, 2007, 36(4), s. 297–30. ISSN 0169-1317.
53. ŠTAUD, F.: Nesteroidní antiflogistika, antipyretika, analgetika. Přednášky z farmakologie. [Přednášky]. Hradec Králové 2017. Univerzita Karlova. Fakulta Farmaceutická.

54. JOSHI, G. V., KEVADIYA, B. D., PATEL, H. A., BAJAJ, H. C., JASRA, R. V.: Montmorillonite as a drug delivery system: intercalation and in vitro release of timolol maleate. *International journal of pharmaceutics*, 2009, 374(1-2), s. 53–57. ISSN 0378-5173.
  
55. LIN, F. H., LEE, Y. H., JIAN, C. H., WONG, J. M., SHIEH, M. J., WANG, C. Y.: A study of purified montmorillonite intercalated with 5- fluorouracil as drug carrier. *Biomaterials*, 2002, 23(9), s. 1981–1987. ISSN 0142-9612.
  
56. AMBROGI, V., NOCCHETTI, M., LATTERINI, L.: Promethazine-montmorillonite inclusion complex to enhance drug photostability. *Langmuir*, 2014, 30(48), s. 14612–14620. ISSN 0743-7463.
  
57. AMBROGI, V., LATTERINI, L., NOCCHETTI, M., PAGANO, C., RICCI, M.: Montmorillonite as an agent for drug photostability. *Journal of materials chemistry*, 2012, 22(42), s. 22743–22749. ISSN 0959-9428.
  
58. SPC přípravku *DONEPEZIL ACCORD, 5MG TBL FLM 28*. [online]. [cit. 2017-04-04]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0147477&tab=texts>
  
59. GHADIRI, M., HAU, H., CHRZANOWSKI, W., AGUS, H., ROHANIZADEH, R.: Laponite clay as a carrier for in situ delivery of tetracycline. *RSC Advances*, 2013, 3(43), s. 20193–2020. ISSN 2046-2069.
  
60. KELLY, H. M., DEASY, P. B., ZIAKA, E., CLAFFEY, N.: Formulation and preliminary in vivo dog studies of a novel drug delivery system for the treatment of periodontitis. *International Journal of Pharmaceutics*, 2004, 274(1-2), s. 167–183. ISSN 0378-5173.

61. JUNG, H., KIM, H. M., CHOY, Y. B., HWANG, S. J., CHOY, J. H.: Itraconazole-Laponite: Kinetics and mechanism of drug release. *Applied clay science*, 2008, 40(1-4), s. 99–107. ISSN 0169-1317.
62. SUH, Y. J., KIL, D. S., CHUNG, K. S., ABDULLAYEV, E., LVOV, Y. M., MONGAYT, D.: Natural nanocontainer for the controlled delivery of glycerol as a moisturizing agent. *Journal of nanoscience and nanotechnology*, 2011, 11(1), s. 661–665. ISSN 1533-4880.
63. SUH, Y. J.: Use of natural halloysite as a functional cosmetics carrier. *Economic and Environmental Geology*, 2015, 48(3), s. 247–253. ISSN 1225-7281.
64. LEVIS, S. R., DEASY, P. B.: Use of coated microtubular halloysite for the sustained release of diltiazem hydrochloride and propranolol hydrochloride. *International journal of pharmaceutics*, 2003, 253(1-2), s. 145–157. ISSN 0378-5173.
65. LI, W. Z., LU, J., CHEN, J. S., LI, G. D., JIANG, Y. S., LI, L. S., HUANG, B. Q.: Phenoxymethylpenicillin-intercalated hydrotalcite as a bacteria inhibitor. *Journal of chemical technology and biotechnology*, 2006, 81(1), s. 89–93. ISSN 0268-2575.
66. OH, Y. J., CHOI, G., CHOY, Y. B., PARK, J. W., PARK, J. H., LEE, H. J., YOON, Y. J.: Aripiprazole-montmorillonite: a new organic-inorganic nanohybrid material for biomedical applications. *Chemistry – A European Journal*, 2013, 19(15), s. 4869–4875. ISSN 0947-6539.
67. BONINA, F. P., GIANNOSI, M. L., MEDICI, L., PUGLIA, C., SUMMA, V., TATEO, F.: Adsorption of salicylic acid on bentonite and kaolin and release experiments. *Applied clay science*, 2007, 36(1-3), s. 77–85. ISSN 0169-1317.

68. KOVANDA, F., JINDOVÁ, E., DOUŠOVÁ, B., KOLOUŠEK, D., PLEŠTIL, J., SEDLÁKOVÁ, Z.: Layered double hydroxides intercalated with organic anions and their application in preparation of ldh/polymer nanocomposites. *Acta geodynamica et geomaterialia*, 2009, 6(1), s. 111–119. ISSN 1214-9705
69. JAKUBÍKOVÁ, B., KOVANDA, F.: Možnosti využití podvojných vrstevnatých hydroxidů v medicíně. *Chemické listy*, 2010, 104, s. 906–912
70. Neopioidní analgetika – farmakologie a léčebné využití. [online]. [cit. 2017-03-05] Dostupné z: <http://zdravi.euro.cz/clanek/postgradualni-medicina/neopioidni-analgetika-farmakologie-a-lecebne-vyuziti-173267>
71. DOLEŽAL, M. et al.: Farmaceutická chemie léčiv působících na centrální nervový systém. Praha: Karolinum, 2013, s. 148–149. ISBN 978-80-246-2382-5.
72. AMBROGI, V., FARDELLA, G., GRANDOLINI, G., PERIOLI, L., TIRALTI, M. C.: Intercalation compounds of hydrotalcite-like anionic clays with anti-inflammatory agents, II: uptake of diclofenac for a controlled release formulation. *AAPS PharmSciTech*, 2002, 3(3), s. E26. ISSN 1530-9932.
73. LAJČÍKOVÁ, A., PEKÁREK, L.: UV záření a jeho vliv na zdraví. *Státní zdravotní ústav*, 2009, s. 57–61. ISSN 1802-6281.
74. ROSSI, C., SCHOUBBEN, A., RICCI, M., PERIOLI, L., AMBROGI, V., LATTERINI, L., ALOISI, G. G., ROSSI, A.: Intercalation of the radical scavenger ferulic acid in hydrotalcite-like anionic clays. *International journal of pharmaceutics*, 2005, 295(1), s. 47–55. ISSN 0378-5173.
75. XIA, S. J., NI, Z. M., XU, Q., HU, B. X., HU, J.: Layered double hydroxides as supports for intercalation and sustained release of antihypertensive drugs. *Journal of Solid State Chemistry*, 2008, 181(10), s. 2610–261. ISSN 0022-4596.

76. MIN, W., MIN, P., JIAN, G., JINGBIN, H., FENG, L., JING, H., DAVID, G. E., XUE, D.: Intercalation of l-Dopa into layered double hydroxides: enhancement of both Chemical and stereochemical stabilities of a drug through host–guest interactions. *Chemistry of materials*, 2008, 20(16), s. 5169–5180. ISSN 0897-4756.
77. RIVERA, A., VALDES, L., JIMENEZ, J, et al.: Smectite as ciprofloxacin delivery system: intercalation and temperature-controlled release properties. *Applied clay science*, 2016, 124, s. 150–156. ISSN 0169-1317.
78. PONGJANYAKUL, T., SUKSRI, H.: Alginate-magnesium aluminum silicate films for buccal delivery of nicotine. *Colloids and surfaces. B, Biointerfaces*, 2009, 74(1), s. 103–113. ISSN 0927-7765.
79. PONGJANYAKUL, T., KHUNAWATTANAKUL, W., PUTTIPIPATKHACHORN, S.: Physicochemical characterizations and release studies of nicotine–magnesium aluminum silicate complexes. *Applied clay science*, 2009, 44(3), s. 242–250. ISSN 0169-1317.
80. KRÁLÍKOVÁ, E.: Léčba závislosti na tabáku, náhradní terapie nikotinem a kardiovaskulární onemocnění. *Remedia*, 2006, 16(3), s. 316–320.
81. SPC přípravku SERTRALIN ACTAVIS, 50MG TBL FLM 20. [online]. Dostupné z: <http://www.sukl.cz/modules/medication/detail.php?code=0023892&tab=texts>
82. NUNES, C. D., VAZ, P. D., FERNANDES, A. C., FERREIRA, P., ROMAO, C. C., CALHORDA, M. J.: Loading and delivery of sertraline using inorganic micro and mesoporous materials. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics*, 2007, 66(3), s. 357–365. ISSN 0939-6411.
83. ITO T., SUGAFUJI T., MARUYAMA, M., OHWA, Y., TAKAHASHI, T.: Skin penetration by indomethacin is enhanced by use of indomethacin/smectite complex. *Journal of Supramolecular Chemistry*, 2001, 1(4), s. 217–219. ISSN 1472-7862

84. TAKAHASHI, T., YAMAGUCHI, M.: Host-guest interactions between swelling clay minerals and poorly water-soluble drugs. *Journal of colloid and interface science*, 1991, 146(2), s. 556–564. ISSN 0021-9797.
85. YANG, L., SHAO, Y., HAN, H. K.: Improved pH-dependent drug release and oral exposure of telmisartan, a poorly soluble drug through the formation of drug-aminoclay complex. *International Journal of Pharmaceutics*, 2014, 471(1-2), s. 258–263. ISSN 0378-5173.
86. ZHANG, Y., LIU, Q., WU, Z., ZHENG, Q., CHENG, H.: Thermal behavior analysis of kaolinite–dimethylsulfoxide intercalation complex. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 2012, 110(3), s. 1167–1172. ISSN 1388-6150.
87. RABIŠKOVÁ, M.: Nanočástice pro léčivé formy. *Remedia*, 2007, 5, s. 495–501. ISSN 0862-8947.
88. BYRNE, R. S., DEASY, P. B.: Use of porous aluminosilicate pellets for drug delivery. *Journal of microencapsulation*, 2005, 22(4), s. 423–437. ISSN 0265-2048.
89. RABIŠKOVÁ, M.: Pelety – moderní léčivá forma. *Remedia*, 2006, 16, s. 605–608.
90. PRICE, R. R., GABER, B. P., LVOV, Y.: In-vitro release characteristics of tetracycline HCl, khellin and nicotinamide adenine dinucleotide from halloysite; a cylindrical mineral. *Journal of microencapsulation*, 2001, 18(6), s. 713–722. ISSN 0265-2048.
91. DOLINA, J., HEP, A.: Antiulceróza. *Remedia*, 2003, 13(5), 331–334. ISSN 0862-8947.
92. JOSHI, G. V., KEVADIYA, B. D., BAJAJ, H. C.: Controlled release formulation of ranitidine-containing montmorillonite and Eudragit® E-100. *Drug development and industrial pharmacy*, 2010, 36(9), s. 1046–1053. ISSN 0363-9045.



93. ČAPKOVÁ, P.: Jíly nejen v optoelektronice a farmacii. [online]. [cit. 2017-03-05]. Dostupné z: <http://casopis.vesmir.cz/clanek/jily-nejen-v-optoelektronice-a-farmacii>
94. VISERAS, C., AGUZZI, C., CEREZO, P., BEDMAR, M. C.: Biopolymer–clay nanocomposites for controlled drug delivery. *Materials Science and Technology*, 2008, 24(9), s. 1020–1026. ISSN 0267-0836.
95. GHADIRI, M., CHRZANOWSKI, W., ROHANIZADEH, R.: Biomedical applications of cationic clay minerals. *RSC Advances*, 2015, 5(37), s. 29467–29481. ISSN 2046-2069.
96. DA SILVA, G. D., AYRES, E., OREFICE, R. L., MOURA, S. L., CARA, D. C., CUNHA, A. S.: Controlled release of dexamethasone acetate from biodegradable and biocompatible polyurethane and polyurethane nanocomposite. *Journal of drug targeting*, 2009, 17(5), s. 374–383. ISSN 1061-186X.
97. CHOI, G., LEE, J. H, OH, Y. J, CHOY, Y., PARK, M.C., CHANG, H. C., CHOY, J. H.: Inorganic-polymer nanohybrid carrier for delivery of a poorly-soluble drug, ursodeoxycholic acid. *International journal of pharmaceutics*, 2010, 402(1-2), s. 117–122. ISSN 0378-5173.
98. THATIPARTI, T. R., TAMMISHETTI S., NIVASU, M. V.: UV curable polyester polyol acrylate/bentonite nanocomposites: synthesis, characterization, and drug release. *Journal of biomedical materials research. Part B, Applied biomaterials*, 2010, 92(1), s. 111–119. ISSN 1552-4981.
99. RAWTANI, D., AGRAWAI, Y. K.: Multifarious applications of halloysite nanotubes: a review. *Reviews on Advanced Materials Science*, 2012, 30(3), s. 282–295. ISSN 1606-5131.

100. ZHOU, W. Y., GUO, B., LIU, M., LIAO, R., RABIE, A. B., JIA, D.: Poly(vinylalcohol)/halloysite nanotubes bionanocomposite films: Properties and in vitro osteoblasts and fibroblasts response. *Journal of biomedical materials research. Part A*, 2010, 93(4), s. 1574–1587. ISSN 1549-3296.
101. WEI, W., ABDULLAYEV, E., HOLLISTER, A., MILLS, D., LVOV, Y. M.: Clay nanotube/poly(methyl methacrylate) bone cement composites with sustained antibiotic release. *Macromolecular materials and engineering*, 2012, 297(7), s. 645–653. ISSN 1438-7492.
102. WEBB, J. C., SPENCER, R. F.: The role of polymethylmethacrylate bone cement in modern orthopaedic surgery. *Journal of Bone and Joint Surgery. British Volume*, 2007, 89(7), s. 851–857. ISSN 0301-620X.
103. LEE, W. F., CHEN, Y. C.: Effect of bentonite on the physical properties and drug-release behavior of poly(AA-co-PEGMEA)/bentonite nanocomposite hydrogels for mucoadhesive. *Journal of applied polymer science*, 2004, 91(5), s. 2934–2941. ISSN 0021-8995.